Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate mit zweifacher Nachinjektion und verschiedener Prämedikation

Nikolaus Obletter

1978

1979

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

HIRNFUNKTION UND TOLERANZBREITE NACH ETOMIDATE MIT ZWEIFACHER NACHINJEKTION UND VERSCHIEDENER PRÄMEDIKATION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Nikolaus Obletter

aus
München
1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Der hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwigs - Maximilians Universität München

vorgelegt im Januar 1979

1. Referent Prof. Dr. A. Doenicke

2. Referent Prof. Dr. F. H olle

Dekan Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 5. Juli 1979

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

I. Einleitung 1

II. Material und Methode 3

1.) Prämedikation 3

2.) Pharmakon 3

3.) Versuchspersonen 4

4.) Schlüssel für die Verteilung der Narkosen 4

5.) Hilfsmittel 5

6.) Versuchsablauf 6

7.) Auswertung 7

8.) Statistische Auswertung 10

III. Ergebnisse 11

1.) EEG-Beurteilung 11

a) Etomidatenarkosen ohne Prämedikation 13

b) Etomidatenarkosen mit Prämedikation 16

2.) Besondere Graphoelemente 19

3.) Okulogramm 24

4.) Fragenkatalog 25

Befunde vor und nach den Versuchen 26

IV. Diskussion 29

V. Zusammenfassung und Tabellen 32

VI. Literaturverzeichnis 41

VII. Anhang 45

1. EINLEITUNG

Durch ausgedehnte Versuche an Ratten, Hunden, Schweinen und Menschenaffen fanden Janssen et al.(11) gute Ergebnisse nach i.V. Injektionen des neuen kurzwirkenden Hypnotikums Etomidate im Hinblick auf das cardio-vasculäre System, wie auch auf die Schlaftiefe.

Bei tierexperimentellen Versuchen fand Janssen et al. ferner, daß bei Etomidate von ED_{50} ein großer Spielraum besteht, wodurch eine Verlängerung der Schlafzeit um das 50-fache möglich wird. Sehr wichtig ist dabei, die Sicherheitsbreite von 32, die eine gefahrlose Erhöhung der Toleranz um das 32-fache erlaubt.

Zum ersten Mal im März 1972 wurde Etomidate an Menschen erprobt. In klinischen Vergleichsuntersuchungen(3,24,28)und in Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen(25,30,31,32) erwies sich Etomidate als gutes Hypnotikum ohne analgetische Komponente und im Vergleich zu anderen Hypnotica als besonders kreislaufstabil. Besondere Bedeutung kommt dabei der fehlenden Histaminfreisetzung nach Etomidate zu. (5)

Im Rahmen einer umfassenden klinisch-pharmakologischen Untersuchungsreihe sollten in den Doppelblindstudien I, II und III die Möglichkeiten aufgezeigt werden, bei mehrmaliger Injektion von Etomidate eine Schlafdauer und -tiefe zu gewährleisten, die für kleinere chirurgische Eingriffe bis zu einer halben Stunde geeignet sind. Weiter sollte gerade durch verschiedene Prämedikationen das Auftreten bzw. die Unterdrückung schon bekannter Nebenwirkungen von Etomidate statistisch verifiziert werden. Besonderer Wert wurde deshalb auf die neurologische Nachuntersuchung gelegt.

Die Ableitungen des EEG's wurden nach Schlaftiefe, Graphoelementen, Augenbewegungen ausgewertet. Parallel dazu wurde die Atemfrequenz dokumentiert. Während der Versuche auftretende Nebenwirkungen wurden festgehalten.

In der gleichen Versuchsreihe hielt Christian Drewes mit Carotis-Pulskurvenregistrierung und EKG und Herzschall die Kreislaufparameter der Probanten fest. Seine Ergebnisse legte er in der Arbeit "Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate mit zweifacher Nachinjektion und verschiedener Prämedikation" nieder. (26)

J. Aranoshi entnahm während der Versuche venöse Blutproben, um die Leberfunktion laborchemisch zu überprüfen.

II. MATERIAL UND METHODE

1. Prämedikation

a) Atropin, 0,5 mg o.V. bei allen drei Studien
b) Thalamonal, 0,1 ml/10kg KG bei Studie II
(10 ml Thalamonal enthalten 0,5 mg Fentanyl und 25 mg Dehydrobenzperidol)
c) Diazepam, 0,1 mg/kg KG bei Studie III

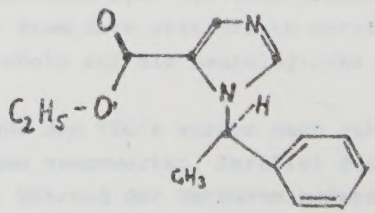
2. Pharmakon

Etomidate ist ein Äthyl - 1 - (methyl - benzyl) imidazol-5-carboxylat ($C_{14}H_{16}N_2O_2$) mit einem Molekulargewicht von 244,28 (11). Es ist das Dextro-Isomer von R 7405-Hydrochlorid (7) in Form der freien Base.

Es liegt ein weißes bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver vor mit einem Schmelzpunkt von 65 - 70 °C. Zur Applikation wird Etomidate in einer wässrigen Lösung mit einem pH von ca 3,5 gelöst.

Im Organismus wird Etomidate durch Esterasen verseift.

Abb. 1: Strukturformel von Etomidate



3. Versuchspersonen

Die freiwilligen Versuchspersonen, männliche Studenten im Alter von 22 - 28 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 72 kg waren anamnestisch gesund. Sie mußten sich morgens nüchtern und nach mindestens 6 Stunden Schlaf zu den Versuchen einfinden. Die Auswahl war zufällig.

An den Doppelblindstuden I und II beteiligten sich 8 Personen, wovon 5 auch noch für die Doppelblindstudie III zur Verfügung standen.

Insgesamt wurden in dieser Versuchsreihe 21 Narkosen durchgeführt.

4. Schlüssel für die Verteilung der Narkosen

Die Versuche wurden als Doppelblindstudien durchgeführt, nur der Versuchsleiter kannte den Code, nach dessen Vorschrift er die Injektionsspritzen füllte, d.h. die Prämedikation änderte.

Codierung der Prämedikation:

Doppelblindstudie	1. Narkose	2. Narkose	3. Narkose
VP 1	I	II	--
VP 2	I	II	--
VP 3	II	I	--
VP 4	II	I	III
VP 5	III	I	II
VP 6	I	II	III
VP 7	II	I	III
VP 8	II	I	III

Dem Schlüssel entsprachen folgende Dosierungen der Medikamente:

I: je 0,30 mg/kg KG Etomidate in den Minuten 0, +5 und +12. Injektionszeit 60 sec. Zur Wahrung des Charakters als Doppelblindstudie erhielten die Probanden bei I 10 Minuten vor Narkosebeginn physiologische Kochsalzlösung injiziert.

II. 0,30 mg/kg KG Etomidate 3 mal in den Minuten 0, +5 und +12, Injektionszeit 60 sec. Als Prämedikation erhielten die Probanden Thalamonal (0,1 ml/ 10 kg KG) 10 Minuten vor Narkosebeginn.

III. 0,30 mg/kg KG Etomidate 3 mal in den Minuten 0, +5 und +12, Injektionszeit 60 sec, als Prämedikation gaben wir Diazepam (0,1 mg/kg KG) 10 Minuten vor Narkosebeginn.

Außerdem erhielt jeder Proband 15 Minuten vor der Narkose 0,5 mg Atropin intravenös injiziert.

5. Hilfsmittel

Durch den 12-Kanal "Neuroscript" der Firma Hellige erfolgten die EEG-Ableitungen, das Okulogramm, die Registrierung der Herzfrequenz mit der ersten Extremitätenableitung und die Dokumentation der Atemfrequenz (unter Zuhilfenahme eines Thermoelementes, das an der Nasenöffnung befestigt wurde).

6. Versuchsablauf

Die Versuche wurden vom 15.1. 1974 - 15.3.1974 in einem Raum der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik in München durchgeführt. Pro Versuchstag wurde vormittags eine Narkose durchgeführt, wobei alle Parameter (Licht, Temperatur, Geräusche) möglichst konstant gehalten wurden.

Die Probanden lagen bequem auf einer Liege. EEG und EKG, Herzschall, Carotispuls und Blutdruckmanschette wurden angeschlossen, Die Ellbeugenvene punktiert.

Die EEG-Brückenelektroden wurden mit Hilfe einer Elektrodenhaube am Kopf in zwei paramedianen Reihen angelegt. Sie waren in gleichen Abständen voneinander frontal, präzentral, parietal und occipital angebracht. Kreisförmige Klebeelektroden wurden zum Erfassen von raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen in beiden temporalen Augenwinkeln befestigt.

15 Minuten vor Injektionsbeginn wurde jeder Versuchsperson 0,5 mg Atropin i.V. injiziert.

Nach 5 Minuten, d.h. 10 Minuten vor der Narkose, erfolgte die Prämedikation, bei I in Form von physiologischer Kochsalzlösung, Bei II mit Thalamonal (0,1 ml/10 kg KG), bei III mit Diazepam (0,1 mg/kg KG) intravenös.
15 Minuten nach Versuchsbeginn wurde die 1. Injektion vonEtomidate (0,30 mg/kg KG) inherhalb 60 sec verabreicht, die 2. und 3. Injektion einer gleichgroßen Menge in gleicher Injektionszeit erfolgte genau innerhalb der 5. bzw. 12. Minute nach der 1. Etomidate-Injektion.

Außer den 8 EEG-Ableitungen und dem Okulogramm wurde fortlaufend die Bestimmung der Herzfrequenz mit der 1. Extremitätenableitung vorgenommen. Die Registrierung von Herzfrequenz, Atemfrequenz (unter Zuhilfenahme eines Thermoelementes, das an der Nasenöffnung befestigt wurde), Okulogramm und EEG-ableitungen erfolgte durch den 12-Kanal "Neuroscript" der Firma Hellige. Die Schreibgeschwindigkeit betrug 15 mm/sec.

60 Minuten nach Beginn der Narkose wurde der Versuch unterbrochen, daraufhin nach der Befragung mit einem Fragenkatalog über subjektive Empfindungen die EEG-Registrierung zur Feststellung der Nachschlafstadien bis zu 120. Minute fortgesetzt. Bei allen Probanden wurden vor dem 1. und nach dem letzten Versuch Blutproben zur Leberfunktionsprüfung entnommen.

7. EEG-Auswertung

Die Auswertung der EEG-Kurven geschah visuell, wobei in 40-Sekunden-Epochen die mittlere Schlaftiefe geschätzt und in eine Schlaftiefenkurve (Hypnogramm) übertragen wurde.

Bei den Narkosen entsprechen die Bezeichnungen A_o, A_1, A_2, B_o, B_1, B_2, C_o,, C_1, C_2, D_o, D_1, D_2, E_o, E_1, E_2 den Vigilanzstufen (entsprechend Kugler, J.((12)), die in ihrer fortlaufenden Reihe einen jeweils tieferen Schlaf definieren.

Bei den Narkosen entsprechen die Bezeichnungen A_1, A_2 und B_o sowohl einem Induktions- und anschließenden Exzitations- wie auch einem ausklingendem Narkosestadium, C_o bis C_2 einem leichten, D_o bis D_2 einem mittleren und E_o bis E_2 einem tiefen Narkosestadium.

Für gewisse Parameter wurde der zeitliche Abstand zugeordneter EEG-Veränderungen von Beginn der Injektion in Sekunden oder Minuten gemessen.
Folgende Parameter wurden bestimmt:

Latenzzeit: (LZ) — Zeit in Sekunden vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen.

Beginn des Wirkungsmaximums: (BWM) — Zeit in Sekunden und Minuten vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der maximalen EEG-Veränderung. Die gesamte Zeit von t_o bis zum Beginn der maximalen Wirkung wird als Anflutzeit bezeichnet.

Ende des Wirkungsmaximums: (EWM) — Zeit in Minuten vom Beginn der Injektion bis zum Ausklingen des Stadiums der maximalen Wirkung.

Die Zeit vom Beginn der maximalen Wirkung bis zu ihrem Ende ist mit dem klinischen Begriff des zu operativen Zwecken ausnützbaren Stadiums der Analgesie weitgehend identisch.

Wirkungsende: (WE) — Zeit in Minuten vom beginn der Injektion bis zum Eintritt des Ausgangsverhaltens oder zum Übergang in Schläfrigkeitsstadien, die vom physiologischen EEG-Zeichen des leichten Schlafes nicht unterscheidbar sind.

Die Zeit vom Ende des Wirkungsmaximums bis zum Wirkungsende ist die Abflutzeit (emergence), und der Eintritt der normalen EEG-Funktion ist weitgehend identisch mit der klinischen Restitution (recovery)

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Rechtschaffen	Dement/K	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG – Muster: Führendes Kennzeichen	EEG – Muster: Reaktion	Schneider Thomelske	Narkosestadien	EEG – Muster: Führendes Kennzeichen
W	–				Wachheit	A_o	Normvariante	Vis Block Reaktion (VBR)	W	Wachheit	Normvariante
1	I	A	1	very slight sleep	Schläfrigkeit	A_1 A_2	α – Diffussion α-niedrig, spärlich, langsam	VBR verringert VBR paradox	I	Induktion	α –Abflachung
1		B	2a	very slight sleep	Einschlafen	B_o B_1 B_2	niedrige δ niedrig δ-mittelhoch niedrig δ-mittelhoch	VBR fehlt niedrige Verflex-W. hohe Verflex-W.	I	Induktion	Gemischte rasche und unterlagerte langsame Wellen
2	II	C	3	light sleep	Leichter Schlaf	C_o C_1 C_2	hohe θ + δ 30 % der Zeit hohe θ, 50 % d. Z. langsame δ fast konstant	K – Komplexe	L	Leichte Narkose	niedrige langsame Tätigkeit, von niedrigen raschen Wellen überlagert
3	III	D	4	moderately sleep	Mittlerer Schlaf	D_o D_1 D_2	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K – Komplexe δ – Aktivitäten	M	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
4	IV	E	5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E_o E_1 E_2	δ kontinuierlich δ sehr flach δ sehr langsam und hoch	keine	T	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
						F	periodisch langsame Gruppen flache Strecken	keine	K (TG)	komatöses Narkosestadium (Toleranzgrenze)	periodisch langsame Gruppen, flache Strecken
REM	V I_{REM}		0	early morning sleep	Rasche Augenbewegung	B/ REM	niedrig rasch A_1 – B_2 mit Augenbewegung	z. T. keine (B_o) z. T. Vertex-Wellen			

NON – REM

8. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der visuellen EEG-Auswertung von allen aufeinanderfolgenden 40-Sekungen-Epochen wurden in Hypnogrammen graphisch dargestellt.
Aus diesen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen (= Streuung) und die Signifikanzen berechnet. In den Abbildungen, die die Signifikanz zeigen, nehmen die Signifikanzschwellen Rücksicht auf Irrtumswahrscheinlichkeit (p = 5 %) und Freiheitsgrade.

Standardabweichung: $s = \sqrt{\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x})^2}$

Signifikanz: $T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)s_1^2 + (N_2-1)s_2^2}{N_1+N_2-2}\left(\frac{1}{N_1}+\frac{1}{N_2}\right)}}$

III. ERGEBNISSE

Bei Versuchsreihen von Gert Böhm (27) stellte der Verfasser bei Etomidatenarkosen mit Diazepam als Prämedikation im EEG Veränderungen fest, die im Prinzip den generalisierten Abweichungen nach Barbituraten weitgehend ähnlich sind. Sie bestande im Auftreten einer gemischten, langsamen und raschen Aktivität mit zunehmenden Amplituden. Es kam zu tiefen Narkosestadien, die in das bekannte Bild des periodischen Wechsels von sekunden dauernden Strecken sehr niedriger Aktivität mit unterbrechender Gruppen von langsamen Wellen übergingen. Diese Stadien gingen dann in reguläre tiefe Narkosephasen von relativ langer Dauer über, wobei die Pupillen meist eng waren und die Versuchsperson reflexlos blieben.

1. EEG-Beurteilung

Übereinstimmend läßt sich für alle drei Versuchsreihen, Etomidate ohne Prämidikation, mit Prämedikation Thalamonal und mit Prämedikation Valium festhalten:

80 Sekunden nach Injektion der ersten Dosis Etomidate befanden sich alle Probanden in mittlerem Schlaf bis tiefem Schlaf. Schlaftiefen nach Kugler D_1 bis E_o . Die jeweiligen Maxima der Schlaf- und Narkosetiefe waren zeitgleich, und unterschied sich nur durch ihre Dauer. Der erste Narkosehöchstgrad tritt von der 2. Minute bis 2. Minute 40 Sekunden auf, der zweite von der 7. Minute 20 Sekunden bis zur 8. Minute ohne Prämedikation, bei Prämedikation mit Thalamonal von der 6. Minute 40. Sekunde bis zur 8. Minute, bei Prämedikation mit Valium von der 7. Minute 20. Sekunde bis zur 9. Minute 20. Sekunde. Das dritte Maximum wird ohne Prämedikation bei 14 Minuten 40 Sekunden für 40 Sekunden erreicht, ebenso bei Prämedikation mit Thalamonal, bei Prämedikation mit Valium beginnt es ebenfalls bei 14 Minuten 40 Sekunden und hält bis zur 16. Minute an.

Bei allen drei Versuchsreihen finden wir durchgehend von der 2. Minute bis zur 22. Minute Schlaftiefen von D_o bis E_2. Diese Zeit kann also als eine Art Sockel einwandfreier, zur Operation geeigneter Narkose bzw. Hypnose angesehen werden, was die Schlaftiefen betrifft.

Ähnlich wie bei vorangegangenen Versuchen wird durch das zahlreiche Auftreten von Sigmaaktivitäten (bei den drei Versuchsreihen 315, 323 bzw. 350 in der ersten halben Stunde im Schnitt pro Proband), vor allem aber durch breite K-Komplexe und Deltaaktivitäten der Ein- und Austritt in die Tiefschlafphasen (E_o, E_1, E_2) von den Phasen des mittleren Schlafes (D_o, D_1, D_2) charakterisiert. Dies wird zudem belegt dadurch, daß innerhalb der Zeiten O Minute bis 30. Minute in den gesamten EEGs keine Vertexwelle dokumentiert werden konnte, sowie innerhalb der ersten halben Stunde nur vier K-Komplexe bei einem Probanden in der Versuchesreihe ohne Prämedikation, zweimal zwei K-Komplexe bei Prämedikation Thalamonal, kein K-Komplex in der Valiumreihe auftauchen. Damit sind innerhalb der ersten halben Stunde Schlafstadien von C_1 aufwärts bis B_1 nahezu ausgeschlossen.

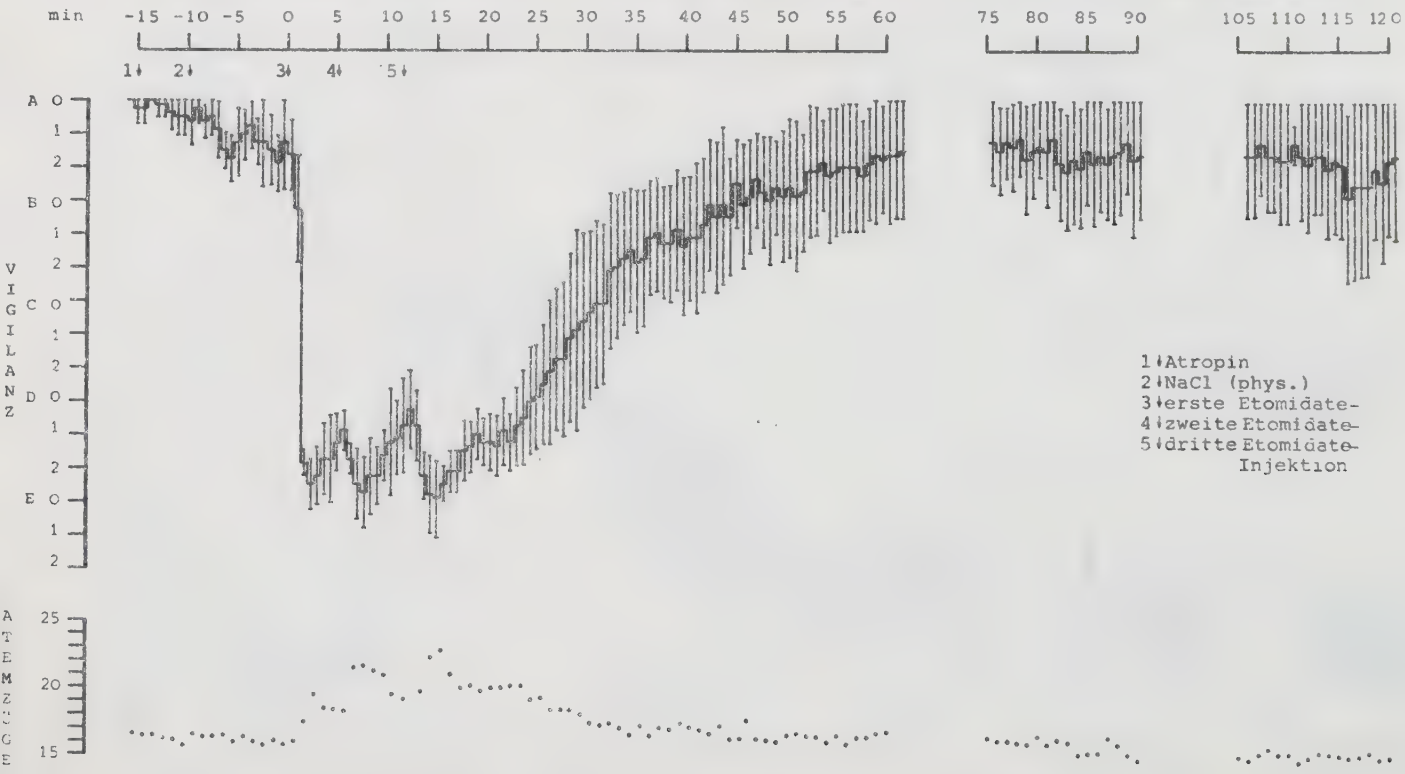
In erster Linie spricht natürlich die hohe, langsame Tätigkeit in allen Ableitungen, die durchgehend in allen Versuchen aus den EEGs abzulesen ist, für die kontinuierliche Tiefe des Narkoseschlafs.

1. a) Etomidatenarkosen ohne Prämedikation

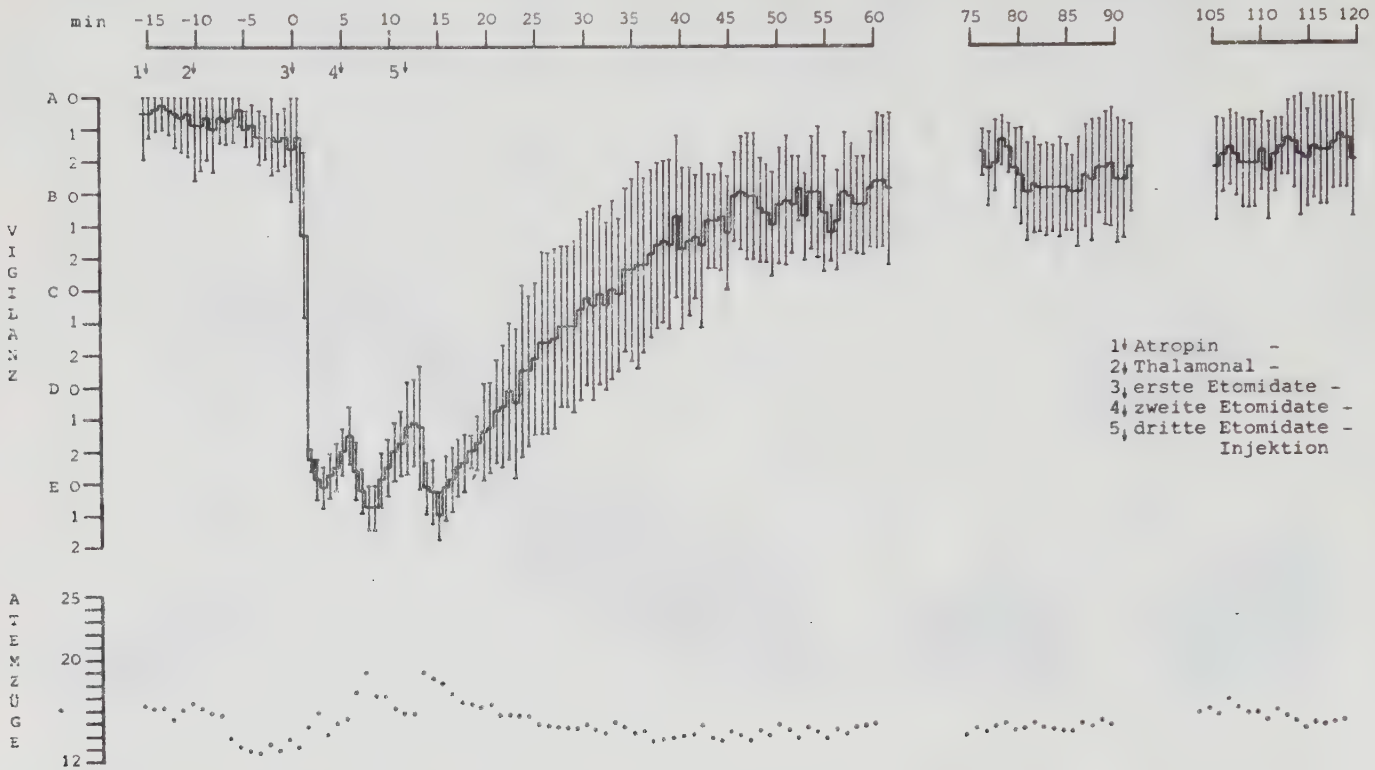
Im ganzen gesehen ist diese Versuchsreihe durch den flachsten Kurvenverlauf der Schlaftiefen charakterisiert. Die Schlaftiefen von der 2. bis zur 22. Minute schwanken zwischen C_2 und E_1. In der 3., 4., 6., 7., 8., 9., 13. und 15. Minute liegt die Schlaftiefe im Mittelwert gerade noch signifikant unter den Vergleichswerten der Reihe mit Thalamonal. Der Unterschied beträgt etwa eine Schlafphaseneinteilung in Höhe von D_2 zu E_o/E_1. Verglichen mit der Kurve der Mittelwerte der Narkosen bei Prämediaktion mit Valium treten signifikante Differenzen in der 3., 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 16., 17. und 18. Minute auf. Hier beträgt der Unterschied durchschnittlich eineinhalb Grade in der Schlafphaseneinteilung in Höhe von D_2 zu E_1.

Bei den Narkosen mit Etomidate ohne Prämedikation lag die Latenzzeit bei der ersten Injektion durchschnittlich bei 33,6 Sekunden, der Beginn des Wirkungsmaximums bei 45,8 Sekunden, das Ende des Wirkungsmaximums bei 4 Minuten 30 Sekunden. Nach der 2. Injektion wird die Latenzzeit mit 22 Sekunden errechnet, Beginn des Wirkungsmaximums wird nach 37,7 Sekunden erreicht, das Ende bei 11 Minuten 9 Sekunden. Nach der 3. Etomidateinjektion ist die Latenzzeit mit 23,6 Sekunden etwa gleich wie nach der 2. Injektion, ebenso wie der Beginn des Wirkungsmaximums bei 40,5 Sekunde aber das Ende des Wirkungsmaximums wird nach der dritten Injektion erst bei 24 Minuten 42 Sekunden erreicht. Als Wirkungsende bleibt im statistischen Mittel 36 Minuten 15 Sekunden. Im Vergleich zur Reihe mit Thalamonal ist Latenzzeit und Beginn des Wirkungsmaximums nach der 1. Injektion um 4 bis 5 Sekunden länger, das Ende des Wirkungsmaximums nach der 3. Injektion um etwa 20 Sekunden kürzer, aber das Gesamtwirkungsende tritt um über 10 Minuten früher ein.

MITTELWERTE DER SCHLAFTIEFEN (MIT STANDARDABWEICHUNGEN) UND DER ATEMFREQUENZEN BEI ETOMIDATENARKOSEN OHNE PRÄMEDIKATION



MITTELWERTE DER SCHLAFTIEFEN (MIT STANDARDABWEICHUNGEN) UND DER ATEMFREQUENZEN BEI ETOMIDATE-NARKOSEN MIT PRÄMEDIKATION THALAMONAL



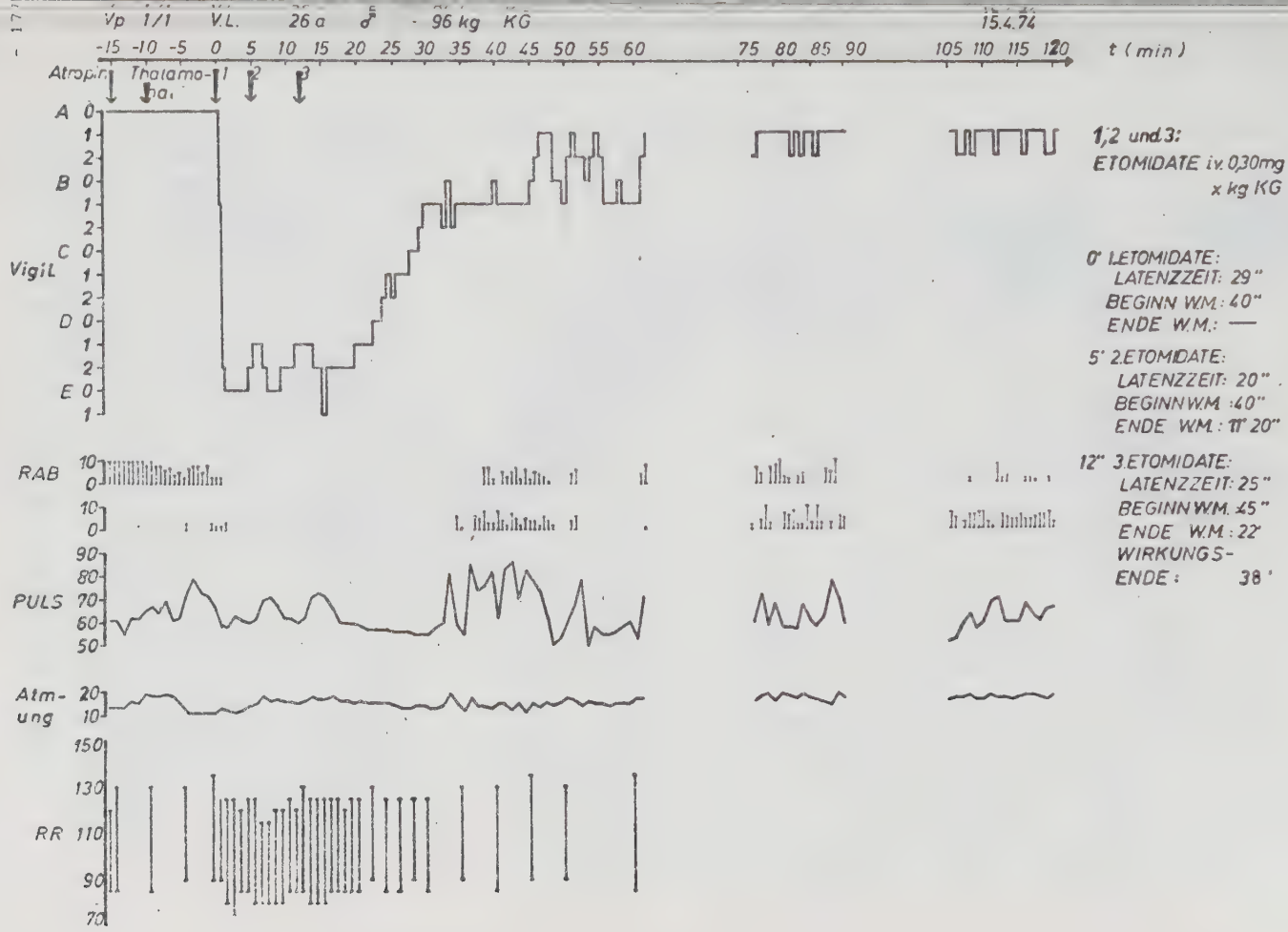
Gegenüber der Versuchsreihe mit Valium ergeben sich folgende Differenzen:

Beginn und Ende des Wirkungsmaximums der ersten Injektion und Ende des Wikrungsmaximums der zweiten und dritten Injektion, sowie das Wirkungsende sind deutlich bei Thalamonal ohne Prämedikation früher als bei Prämedikation mit Valium. Am deutlichsten drückt sich dies aus beim Ende des Wirkungsmaxiums nach der zweiten Injektion knapp eine Minute früher und dem Ende des Wirkungsmaximums bei der dritten Injektion knapp vier Minuten früher. Das Wirkungsende ist bei Valium über 11 Minuten später.

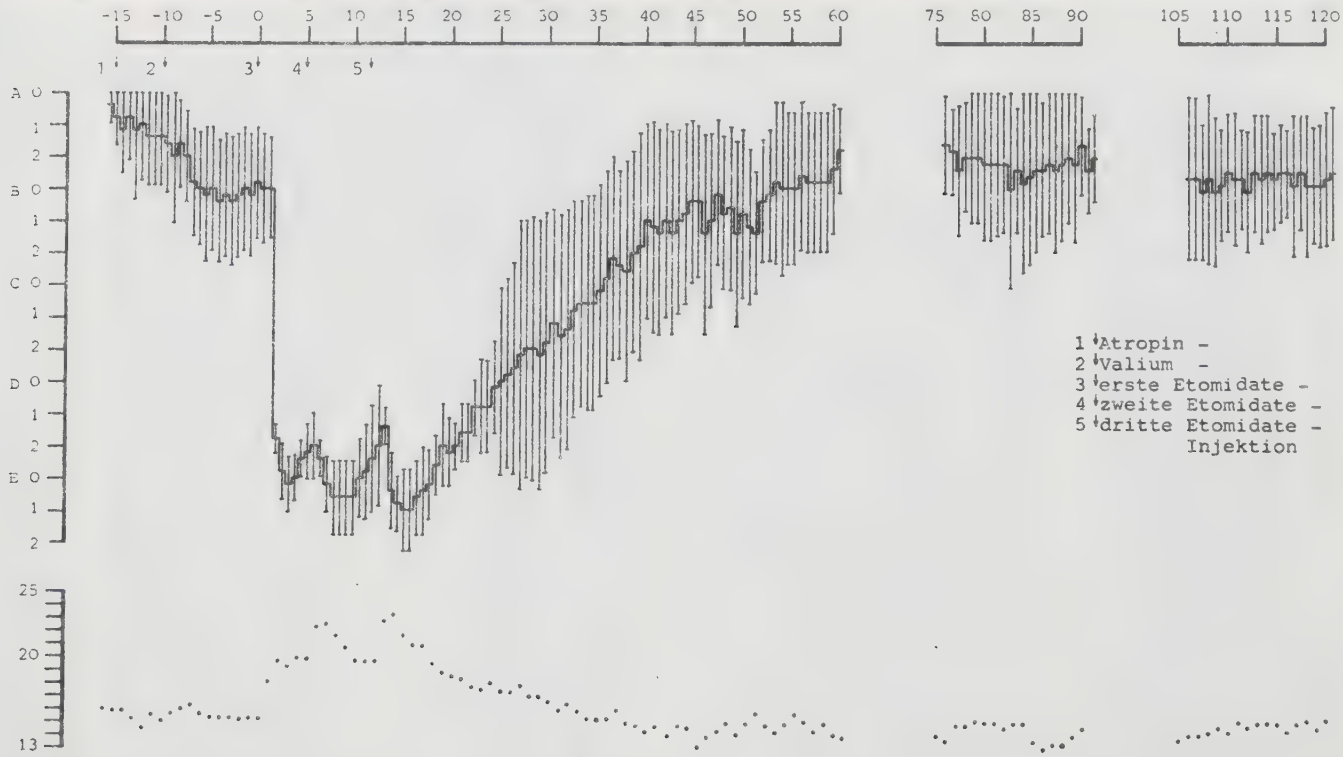
1. b) Etomidatenarkosen mit Prämedikationen

Wir haben schon festgestellt, daß beide Versuchsreihen mit Prämedikationen mit Thalamonal bzw. Valium etwas tiefere Narkosen und längere Wirkungszeiten erreichen. Zwischen der Versuchsreihe Etomidate mit Prämedikation Thalamonal und der mit Prämedikation Valium lassen sich folgende Unterschiede erkennen:

Die Narkosereihe mit Valium weist im Gegensatz zu der mit Thalamonal, aber auch zu der ohne Prämedikation in den Minuten -10 bis 0 eine signifikante Verringerung der Wachheit der Probanden auf. Dies ist dem bekannten sedierenden Effekt von Valium zuzuschreiben, bevor die eigentliche Hypnose mit Etomidate beginnt. Der durchschnittliche Schlafstadienunterschied beträgt 1,5 bis 2 Schlafphaseneinteilungen (A_1 zu B_0). Nach der Injektion mit Etomidate treten in der Gegenüberstellung Thalamonal und Valium keine signifikanten Abweichungen in der Schlaf- bzw. Narkosetiefe auf. Insgesamt ist die Mittelwertskurve der Schlaftiefen bei Valium von der 0. bis 22. Minute mit der von Thalamonal verglichen durchschnittlich um eine halbe Schlaftiefeneinteilung tiefer, - bei Mittelwerten von 11,21 zu 10,75 über bzw. unter D_2.


Vp 1/1 V.L. 26 a ♂ 96 kg KG
15.4.74
-15 -10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 75 80 85 90 105 110 115 120 t (min)
Atropin Thalamo-ba. 1 2 3
A B C D E
Vigil
RAB
PULS
Atm-ung
RR
1,2 und 3:
ETOMIDATE iv. 0,30mg x kg KG
0' 1.ETOMIDATE:
LATENZZEIT: 29"
BEGINN W.M.: 40"
ENDE W.M.: —
5' 2.ETOMIDATE:
LATENZZEIT: 20"
BEGINN W.M. :40"
ENDE W.M. : 11' 20"
12" 3.ETOMIDATE:
LATENZZEIT: 25"
BEGINN W.M. 45"
ENDE W.M. : 22'
WIRKUNGS-ENDE : 38'

MITTELWERTE DER SCHLAFTIEFEN (MIT STANDARDABWEICHUNGEN) UND DER ATEMFREQUENZEN BEI ETOMIDATE-NARKOSEN MIT PRÄMEDIKATION VALIUM



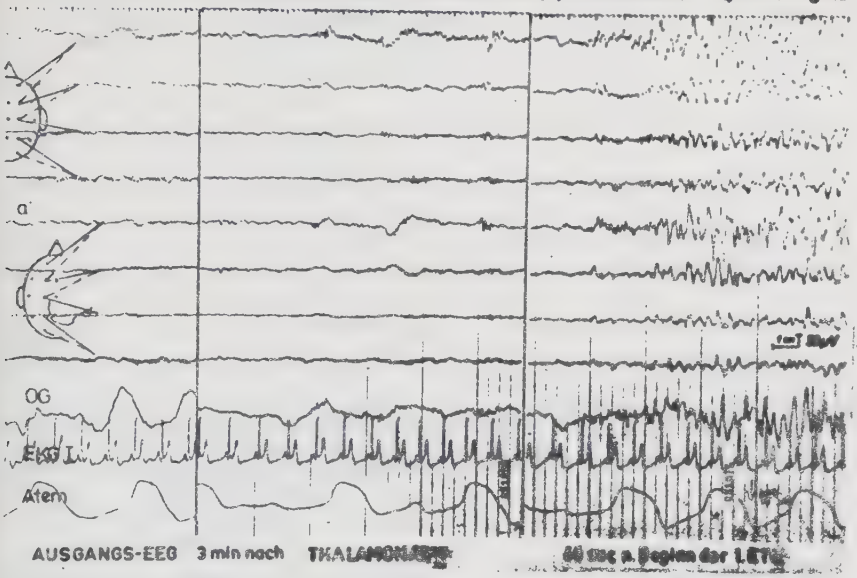
Wie aus der Tabelle "Vergleichsstunde von Latenzzeit, Wirkungsmaximum und Wirkungsende" (Tabelle 2) zu entnehmen ist, liegen Latenzzeit und Beginn des Wirkungsmaximums bei der ersten Injektion um 5 bzw. 10 Sekunden bei Valium höher als bei Thalamonal, das Ende des Wirkungsmaximums, nach der dritten Injektion stellt sich bei Valium das Ende des Wirkungsmaximums 3 Minuten 20 Sekunden später als bei Thalamonal ein.

2. Besondere Graphoelemente

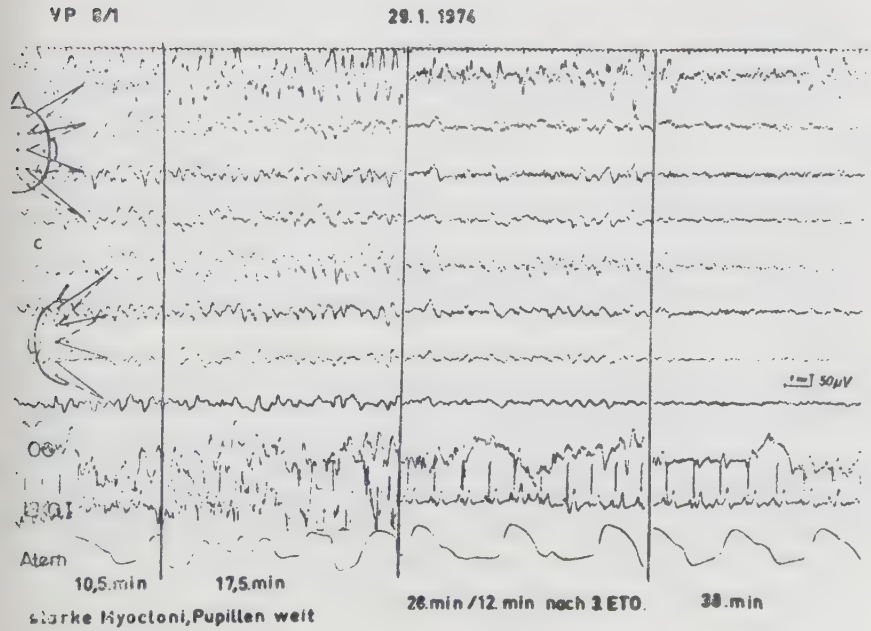
Bei allen drei Versuchsreihen treten im Durchschnitt pro Versuchsperson in der ersten halben Stunde keine Vertexwelle, insgesamt 7 bzw. 6 Vertexwellen auf. Diese treten in der Phase auf, in der die Probanden sich ausruhten, nämlich ab der 80. bis zur 120. Minute.

K-Komplexe treten in den Versuchsreihen mit Valium und Thalamonal pro Versuchsperson durchschnittlich 38 bzw. 43 mal auf. Deutlich weniger wurden sie in der Reihe ohne Prämedikation beobachtet, Mittelwert 21. Vielleicht läßt sich dies dadurch erklären, daß durch die Prämedikation die Aufwachphasen gegenüber den Narkosen ohne Prämedikation etwas schneller durchlaufen werden. Die K-Komplexe treten ab etwa der 40. Minute bis zur 120. Minute auf. Nur in drei Versuchen konnten jeweils in der 28. Minute im ganzen 8 K-komplexe gefunden werden, bei Probanden, die überdurchschnittlich schnell aufwachten.

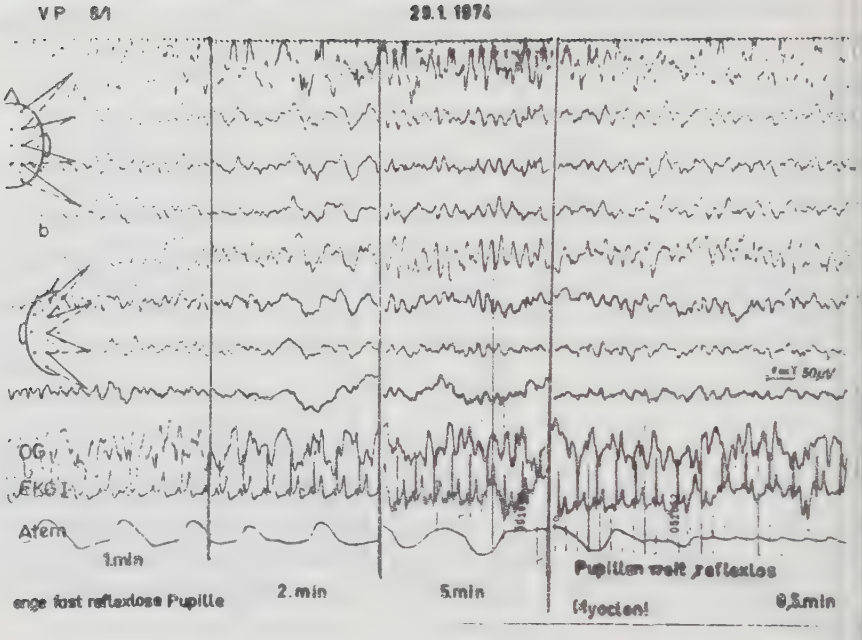
Bei den Sigmaspindeln, die im Mittelwert pro Versuchsperson 560 bis 662 mal gezählt wurden, sind zwischen den Versuchsreihen keine aussagekräftigen Unterschiede herauszuarbeiten. In der ersten halben Stunde treten durchschnittl 315 bis 350 Sigmaspindeln in den EEGs auf, im allgemeinen durchgehend verstärkt zwischen der 10. und 24. Minute.



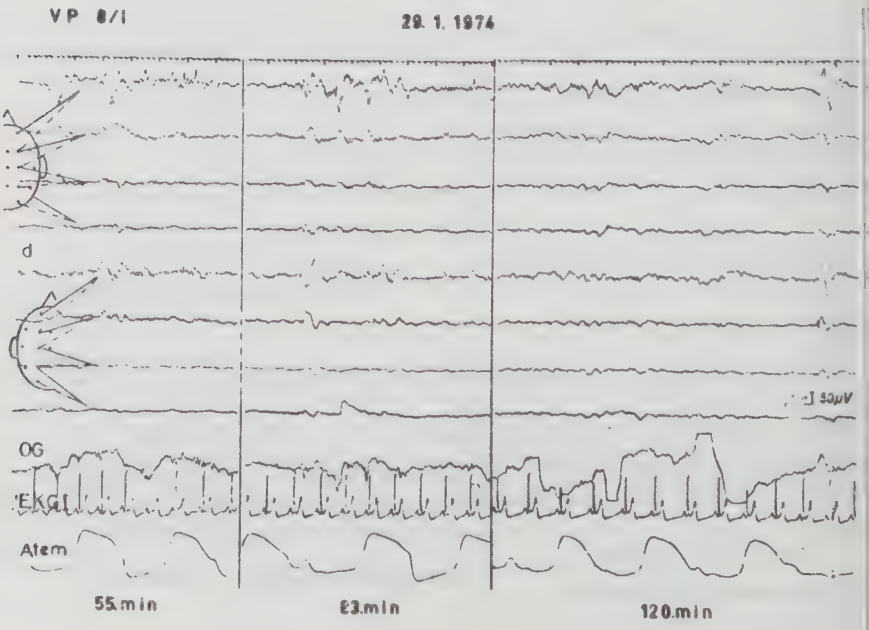
EEG 8/I a



EEG 8/I c



EEG 8/I b



EEG 8/I d

Normales EEG nach Etomidate (Injektionen in der 1.,5. und 12. Minute) nach Prämedikation von Atropin und Thalamonal.
EEG 8/I a :Normales EEG mit spindeliger Alpha-Tätigkeit.Im Okulogramm (OG) einige rasche und langsame Augenbewegungen.Im EKG I Sinusrhythmus (Frequenz 68) Atem regelmäßig (Frequenz 16).
3 Minuten nach Thalamonal spärliche Alpha-Tätigkeit, unterlagert niedrige 6 - 7/s-Wellen.40 Sek. nach der ersten Etomidate-Injektion Übergang in hohe, langsame 3/s-Tätigkeit.
EEG 8/I b : Eine Minute und zwei Minuten nach der Injektion Übergang in langsamere und unregelmäßigere 1/s-Tätigkeit.In der 5. Minute bei Beginn der 2. Etomidate-Injekt. zunächst noch raschere 3/s-Tätigkeit, die sodann in unregelmäßigere, langsamere 1-3/s-Tätigkeit übergeht (Pupillen dabei weit und reflexlos.Myocloni)
EEG 8/I c: Anhaltende 3/s-Tätigkeit.In der 17. Minute, 5 Minuten nach der 3. Etomidate-Injektion unregelmäßige 3/s-Tätigkeit.Ca. 10 Minuten später niedrigere, langsame Tätigkeit und in der 38. Minute diffuse 8-9/s-Tätigkeit mit einzelnen bilateralen Delta-Gruppen.
EEG 8/I d :In der 55. Minute bilaterale, langsame Wellen und Gruppen von langsamen Wellen, überlagert von diffuser 8-9/s-Tätigkeit.Diese Tätigkeit hält bis zur 83. und 120. Minute ziemlich unverändert an.

Im Vergleich zu der Kontrolle nach Etomidate mit blosser Prämedikation von Atropin (EEG 8/II a,b,c und d) ist die langsame Tätigkeit während des Narkosetadiums weniger kontinuierlich und enthält weniger 1/s-Wellen, die Nachschlafstadien klingen früher aus.
Im Vergleich zur Etomidate-Injektion nach Prämedikation von Atropin und Valium ist die langsame Tätigkeit ebenfalls weniger kontinuierlich, enthält weniger langsame Komponenten und wird in den Narkosestadien von geringerer rascher Tätigkeit überlagert.

Normales EEG vor, während und nach Etomidate Injektion nach Prämedikation von Atropin.

EEG 8/II a : Normales Ausgangsverhalten. Nach Atropin nur zeitweilig etwas niedrigere Alpha-Tätigkeit (spontane Aufmerksamkeitsschwankungen). Nach der ersten Etomidate-Injektion Übergang in hohe 3/s-Tätigkeit.

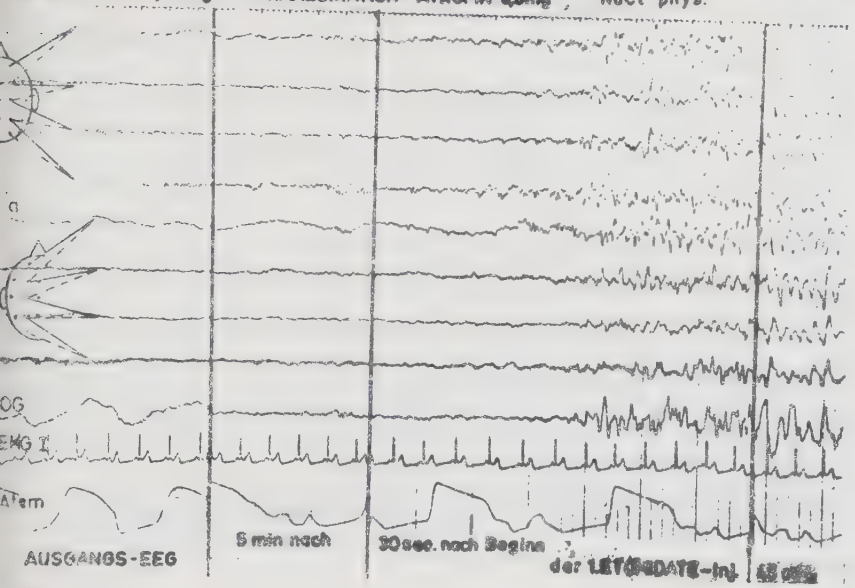
EEG 8/II b : Anhaltender Bestand von unregelmäßiger langsamer 1-3 s-Tätigkeit, die in wechselndem Ausmaß von rascher Tätigkeit von 11-13/s überlagert wird.

EEG 8/II c : Auch nach der 2. und 3. Etomidate-Injektion Fortbestand von unregelmäßiger 1/s-Tätigkeit. In der 21. Minute Ausklingen der langsamen Tätigkeit, immer mehr überlagernde rasche 11-13/s-Wellen.

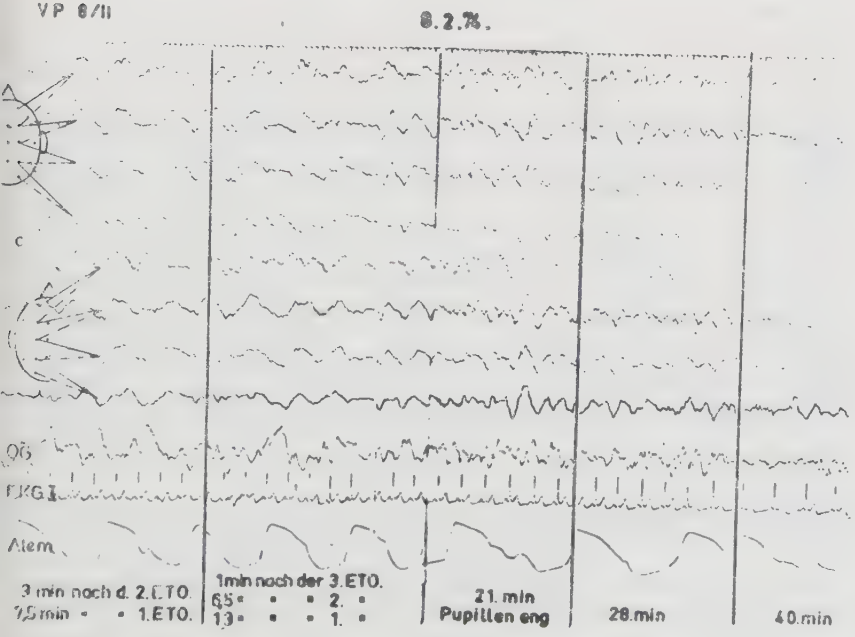
EEG 8/II d : Von der 50.-90. Minute seltenere, kürzere und niedrigere bilaterale Delta-Gruppen bei diffuser 9/s-Tätigkeit. in der 120. Minute Angleich an das Ausgangsverhalten.

Im Vergleich zu der Tätigkeit nach drei Etomidate-Injektionen und Prämedikation von Atropin und Thalamonal (EEG 8/I a,b,c und d) rascheres Ausklingen der Nachschlafstadien, längerdauernder, gleichmäßiger Bestand von langsamerer Delta-Tätigkeit in den Narkosestadien.

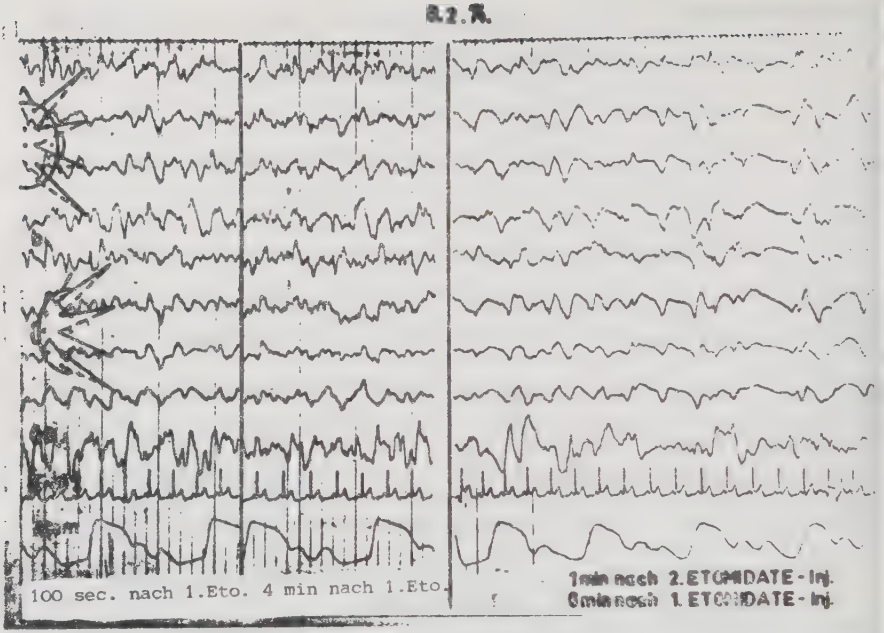
Im Vergleich zu der Tätigkeit nach den drei Etomidate-Injektionen nach Prämedikation von Atropin und Valium (EEG 8/ III a,b und c, etwas weniger überlagernde rasche Tätigkeit und früheres Ausklingen der Nachschlafstadien.



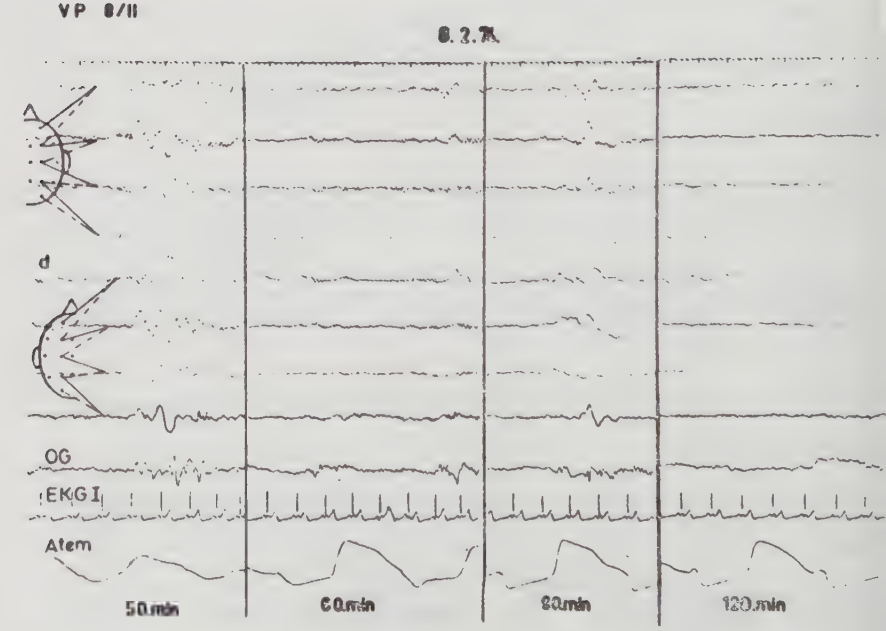
EEG 8/II a



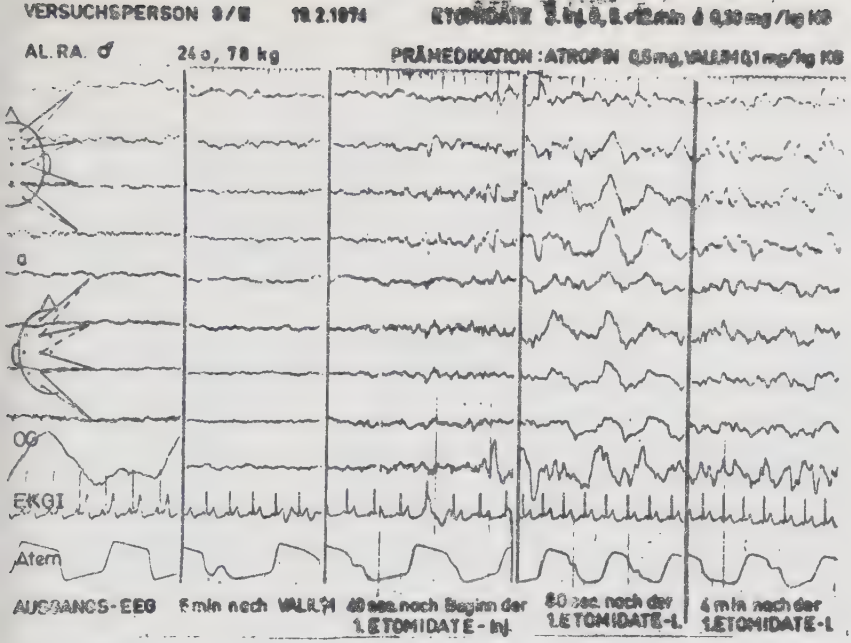
EEG 8/II c



EEG 8/II b



EEG 8/II d

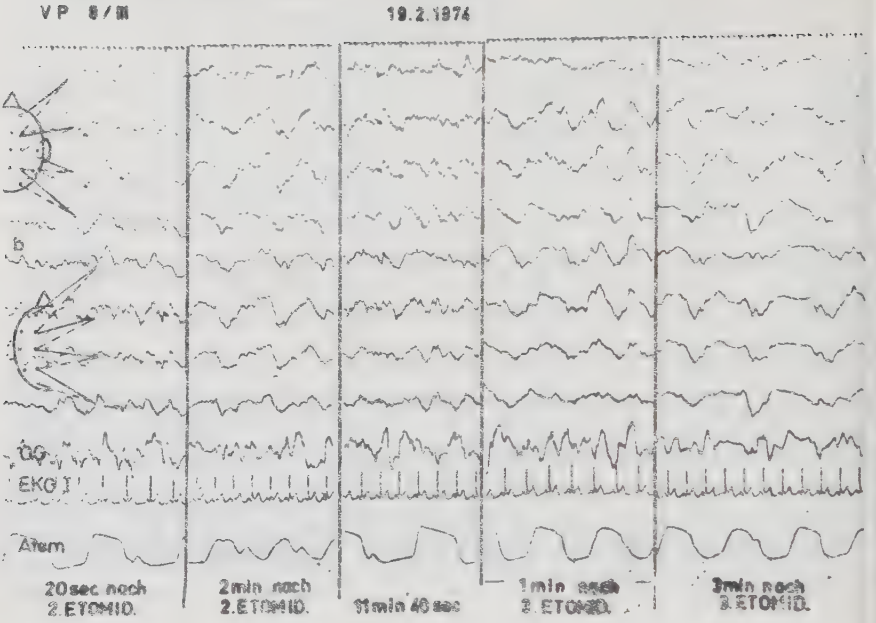


EEG 8/III a

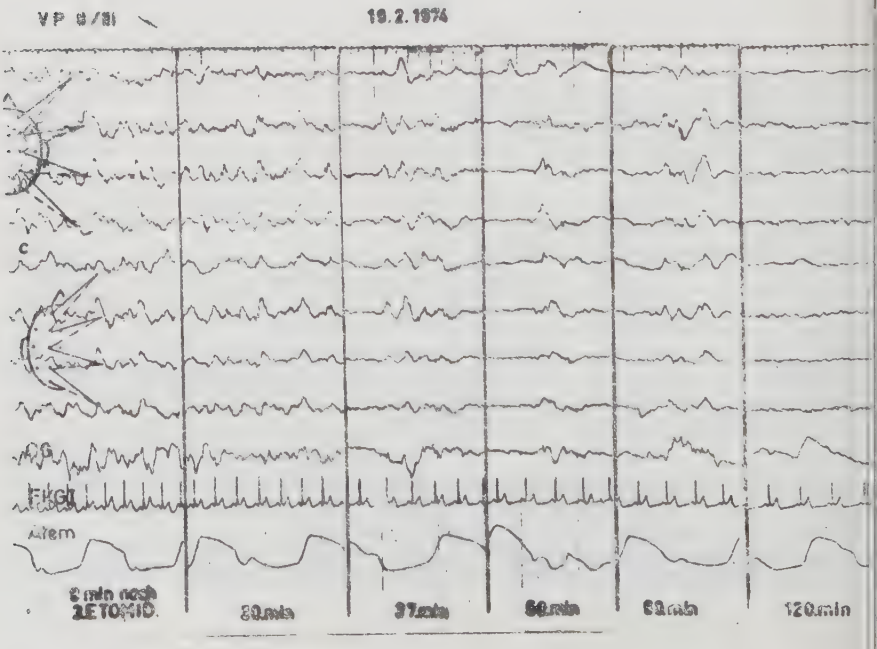
Normales EEG vor, während und nach drei Injektionen von Etomidate nach Prämedikation von Atropin und Valium.
EEG 8/III a : Normales Ausgangsverhalten.5 Minuten nach Valium niedrigere Alpha -Tätigkeit, unterlagert diffuse 5-7/s-Wellen, angedeutet raschere 13-15/s-Wellen.
Nach der 1. Etomidate-Injektion zunehmend langsame Tätigkeit, von rascheren Wellen überlagert.Übergang in sehr hohe, unregelmäßige O,5-1/s-Tätigkeit, deren Amplituden anschliessend abnehmen.

EEG 8/III b : Nach der 2. Injektion wieder zunehmende, höhere 0,5-1/s-Tätigkeit, von unregelmäßigen rascheren 9-11/s-Wellen überlagert.Nach der 3. Etomidate-Injektion neuerliche Verlangsamung.
EEG 8/III c : Nach der 3. Etomidate-Injektion langsame Abnahme der 1/s-Wellen Übergang in bilaterale, unregelmäßige 1-3/s-Gruppen, von rascheren 9/s-Wellen überlagert. In der 120. Minute gemischte, langsame Tätigkeit von 4-6/s mit unregelmäßiger,rascher 11-12/s-Tätigkeit.

Gegenüber den drei Etomidate-Injektionen nach Prämedikation von Atropin und Thalamonal (EEG 8/I a,b,c und d) längerer Bestand von sehr unregelmäßiger, hoher, langsamer Tätigkeit in den Narkosestadien.
Gegenüber den Etomidate-Injektionen nach Prämedikation von Atropin (EEG 8/II) verzögertes Ausklingen der Nachschlafstadien.Mehr überlagernde rasche Tätigkeit.



EEG 8/III b



EEG 8/III c

Bei allen drei Versuchsreihen finden wir durchgehend von der 2. Minute bis zur 22. Minute Schlaftiefen von D_0 bis E_2. Diese Zeit kann also als eine Art Sockel einwandfreier, zur Operation geeigneter Narkose bzw. Hypnose angesehen werden, was die Schlaftiefen betrifft.

Ähnlich wie bei vorangegangenen Versuchen wird durch das zahlreiche Auftreten von Sigmaaktivitäten (bei den drei Versuchsreihen 315, 323 bzw. 350 in der ersten halben Stunde im Schnitt pro Proband), vor allem aber durch breite K-Komplexe und Deltaaktivitäten der Ein- und Austritt in die Tiefschlafphasen (E_0, E_1, E_2) von den Phasen des mittleren Schlafes (D_0, D_1, D_2) charakterisiert. Dies wird zudem belegt dadurch, daß innerhalb der Zeiten 0 Minute bis 30. Minute in den gesamten EEGs keine Vertexwelle dokumentiert werden konnte, sowie innerhalb der ersten halben Stunde nur vier K-Komplexe bei einem Probanden in der Versuchesreihe ohne Prämedikation, zweimal zwei K-Komplexe bei Prämedikation Thalamonal, kein K-Komplex in der Valiumreihe auftauchen. Damit sind innerhalb der ersten halben Stunde Schlafstadien von C_1 aufwärts bis B_1 nahezu ausgeschlossen.

In erster Linie spricht natürlich die hohe, langsame Tätigkeit in allen Ableitungen, die durchgehend in allen Versuchen aus den EEGs abzulesen ist, für die kontinuierliche Tiefe des Narkoseschlafs.

3. Okulogramm

Die Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit rascher und langsamer Augenbewegungen bei den einzelnen Versuchspersonen. Die langsamen und raschen Augenbewegungen sind in der Anzahl bei den verschiedenen Versuchspersonen deutlich variierend. Von daher waren von vorneherein Signifikanzberechnungen sinnlos. Es sind keine Signifinkanzen zu errechnen, wenn die Anzahl der raschen Augenbewegungen bei der Versuchsperson 8 24 beträgt, bei der Versuchsperson 5 147 und bei der Versuchsperson 1 588 innerhalb der gleichen Versuchsreihe ohne Prämedikation. Wesentlich aussageträchtiger jedoch sind die Zahlenwerte der Augenbewegungen in der ersten halben Stunde, deren Anzahl in runden Klammern in der Tabelle aufgeführt sind.

Bereits in den früheren Versuchen konnte festgestellt werden, daß Narkosen mit Etomidate zwar tiefe Schlafstadien hervorrufen, aber im Gegensatz zum physiologischen Schlaf keine REM-Phasen (Rapid Eye Movements), die mit dem Traumgeschehen in zeitlichen Zusammenhang gebracht worden sind, auftreten.

Deshalb kann das verschwindend geringe Auftreten von raschen Augenbewegungen während der Versuchsminuten 0 bis 30 und das sehr deutlich verringerte Auftreten von langsamen Augenbewegungen innerhalb der Zeit von 0 bis 30 Minuten als weiteres deutliches Indiz für tiefen Schlaf gedeutet werden. Die raschen Augenbewegungen sind im EEG im übrigen nicht völlig gleich den REM-Phasen, die man im normalen Schlaf-EEG dokumentieren kann. Von daher ist die Interpretation möglich, die raschen Augebenwegungen, die im Wachzustand häufig auftreten, als Maß motorischer Aktivität anzugeben. Dabei sind willkürliche und unwillkürliche rasche Bulbusbewegungen bei geschlossenen Lidern oft nicht unterscheidbar vom flüchtigen Öffnen und Schließen der Lider. Die langsamen, pendelförmigen Bulbusbewegungen (LAB) erlöschen gewöhnlich in Schlafstadien, die tiefer als B_1/B_2 sind.

Der Vergleich der Versuchsreihen ergibt, daß bei den Narkosen mit Etomidate ohne Prämedikation die raschen Augenbewegungen deutlich öfter auftreten (Mittelwert 341 pro Versuchsperson), als bei Prämedikation mit Thalamonal bzw. Valium (Mittelwerte 143 bzw. 177). Innerhalb der ersten halben Stunde sind die Mittelwerte in der Versuchsreihe ohne Prämedikation 2,5, mit Thalamonal 0,5, mit Valium 3 äußerst niedrig und nicht deutlich unterschieden.

Die langsamen Augenbewegungen finden sich auch bei der Versuchsreihe ohne Prämedikation deutlich häufiger als bei Prämedikation mit Thalamonal, unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich in ihrem Auftreten gegenüber der Versuchsreihe mit Valium. Die Mittelwerte der ersten halben Stunde: Ohne Prämedikation rund 20, Valium 11, Thalamonal 2.

Insgesamt fällt also auf, daß bei Prämedikation mit Thalamonal vergleichsweise die wenigsten Augenbewegungen beobachtet werden können. Ob diese Tatsache mit dem pharmakokinetischen Ansatzpunkt von Thalamonal zusammenhängt, kann aus dieser Versuchsreihe nicht abgeleitet werden.

Die geringe Gesamtzahl aller Augenbewegungen in der ersten halben Stunde bei allen Versuchsreihen unterstreicht, daß der gewünschte Effekt, eine tiefe Narkose etwa eine halbe Stunde lang, erreicht worden ist.

4. Fragenkatalog

Ähnlich vorhergegangenen Versuchsreihen wurde mit einem Fragenkatalog und einer körperlichen Untersuchung die statistische Vergleichsfähigkeit der Probanden belegt. Aus den Zahlen neben dem Fragenkatalog geht hervor, daß die 8 Versuchspersonen gesunde, in Konstiution und Lebensalter vergleichbare Probanden waren. Das Alter lag zwischen 22 und 30 Jahren, alle Probanden waren männlich. Aus der ursprünglichen Reihe der Versuchspersonen wurde eine herausgenommen, die nach dem ersten Versuch an Scharlach erkrankte.

Fragenkatalog:

Die in diesem Fragenkatalog aufgeführten Fragen wurden vor den Narkos
an die Probanden gestellt und wie folgt beantwortet:

	ja		nein
1. Erkrankungen des Herzens?	0		8
2. Erkrankungen des Gefäß- oder Kreislaufsystems?	0		8
3. Erkrankungen der Lunge?	0		8
4. Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes?	0		8
5. Erkrankungen des Stoffwechsels?	0		8
6. Erkrankungen der Nieren?	0		8
7. Erkrankungen des ZNS?	0		8
8. Haben Sie eine Allergie?	0		8
9. Haben Sie ein Grundleiden?	0		8
10. Haben Sie Schmerzen?	0		8
11. Können Sie klar denken?	0		8
12. Haben Sie ein ungutes Gefühl im Magen?	0		8
13. Haben Sie an den Extremitäten Kälte- / pelziges Gefühl?	0		8
14. Sind Sie wetterempfindlich?	2		6
15. Sind Sie Hochleistungssportler? [1]	1		7
16. Haben Sie am Abend vorher ausgiebig gegessen?	8		0
17. Haben Sie am Abend vorher Alkohol genossen?	0		8
18. Haben Sie am Vortag Medikamente genommen?	0		8
19. Haben Sie Angst vor der Narkose?	0		8
20. Wie ist Ihre Kondition zur Zeit?	gut 4	mittel 3	schlecht 1
21. Sind Sie Raucher?	20 - 40 Zig./die 2	0-20 Zig./die 3	nein 3

Vor dem Versuch wurde bei jedem Probanden folgender neurologischer Status erhoben:

1. Geruchssinn
2. Visus
3. Augenmotilität
4. Nervenaustrittspunkte des Trigeminus
5. Innervation der Gesichtsmuskulatur
6. Gehör, Gleichgewichtsprüfungen, Nystagmus, Romberg, Blindgangversuch
7. Zungenmotilität
8. Eudiadochokinese
9. Finger-Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch, Ferse-Knie-Versuch
10. ASR, PSR, RPR, BSR und TSR

Folgende psychiatrische Elementarbefunde wurden erhoben:

Orientierung zur Person, zur Zeit und zum Ort.

Verzögerung oder Beschleunigung von üblichen intellektuellen Leistungen.

Assoziationen oder Traumerlebnisse nach dem Versuch.

Zusammenfassung:

Der neurologische Status aller Probanden war vor und nach dem Versuch unverändert ohne pathologischen Befund.
Anders verhält es sich mit den psychiatrischen Elementarbefunden: Die Orientierung zur Person, zu Zeit und Ort war in allen Fällen einwandfrei, der Zweck des Versuches wurde jedoch insbesondere bei fünf Probanden nach der Prämedikation Thalamonal®, bei einem Probanden nach der Prämedikation Valium® nicht treffend angegeben. Schwerwiegender erschien jedoch das zweimalige ausgeprägte Auftreten Claustrophobie und Agoraphobie, die über drei bis sechs Stunden anhielt. Den Probanden wurde Akineton® (zwei Tabletten) gegeben, wonach auch eine geringfügig auftretende Hypermotorik zurückging, diese Versuchspersonen wurden nachhause begleitet. Nach Prämedikation

mit Valium fiel gegenüber den anderen Versuchen größere Gelassenheit und auch Gleichgültigkeit auf.

Bei zwei Probanden stellten sich nach der Narkose mit Etomidate ohne Prämedikation ausgeprägte erotische Wunschvorstellungen ein, auch nach Prämedikation mit Thalamonal® wurde von zwei Probanden ein Traum erotischen Inhalts erinnert.

In der Arbeit meines Kollegen Christian Drewes, der Kreislaufverhalte und Myokardfunktion während der gleichen Versuchsreihe prüfte, wird festgehalten, daß die nach Riva-Rocci gemessenen Blutdruckwerte trotz der relativ großen Dosis und der Nachinjektionen äußerst geringe Alterationen sowohl des systolischen als auch des klinisch wichtigen diastolischen Blutdrucks aufweisen.

Die Kurve der Herzfrequenzen, ausgewertet aus den EEG-Büchern, zeigt bei allen drei Versuchsreihen sowohl in Bezug auf die absoluten Zahlen, als auch in Bezug auf die Signifikanzaussage einen analogen Verlauf, bei dem zwischen der 2. und 20. Minute ein höchster Anstieg der Frequenz um 18 Schläge auf 87 von 69 festgestellt wird.

Herr Dr.med.J. Aranoshi entnahm während der Narkosen venöse Blutproben, bei -10 Minuten und nach dem Versuch, um eine eventuelle Veränderung leberspezifischer Enzymwerte zu dokumentieren.

Bei diesen Serumwerten konnte keine einzige signifikante Veränderung festgestellt werden, alle Werte blieben im Rahmen der laborklinischen Norm.

6 von 8 Probanden konnten ein Jahr sowie drei Jahre nach den Versuchen befragt werden, ob sie irgendwie geartete Erscheinungen beobachtet zu haben glaubten, die als Folge der Versuche aufgetreten sein könnten. Die Probanden, unter denen sich auch die beiden befanden, bei denen sich Claustrophobie und Agoraphobie zeigten, konnten keine Folgeerscheinungen feststellen.

IV. Diskussion

Frühere Arbeiten über Narkosen mit Etomidate hatten sich die Aufgabe gestellt, den Nachweis zu erbringen, daß diese neue Art der Narkose die zu Operationen erforderliche Schlaftiefe erbringen kann , daß keine iatrogenen neurologischen Schädigungen hervorgerufen werden, z.B. die Provokation epileptiformer Anfallserscheinungen, und daß keine Herz und Kreislauf schädigenden Nebenwirkungen bei Etomidate auftreten.Nachdem diese Nachweise gelungen sind, war uns die Aufgabe gestellt, nachzuweisen , daß die Narkosen mit Etomidate ohne nachteilige Folgen durch Nachinjektionen auf eine Zeit ausgedehnt werden können, die kleinere operative Eingriffe bis zu einer halben Stunde Dauer erlauben,sowie mit dem Vergleich von Narkosen durch Etomidate ohne Pramedikation und mit Prämedikation mittels Thalamonal® und Valium ® zu erhärten, daß für operative Eingriffe nachteilige Erscheinungen, vor allem Myocloni, durch Prämedikation beseitigt werden können.
Bei zweimaliger Nachinjektion mit 0,3o mg /kg Körpergewicht Etomidate fünf bzw. zwolf Minuten nach Erstinjektion gelang es durchweg, die Probanden bis zur 22. Minute nach Erstinjektion in tiefem Narkoseschlaf zu beobachten (Schlafphasen von mindestens D_o).Das Ende des Wirkungsmaximums lag unter 22 Minuten nur bei einem Probanden in der Versuchsreihe mit Thalamonal®, der in der 22. Minute bei mittlerer Schlaftiefe dokumentiert wurde.Wie die Kurven der Mittelwerte der Schlaftiefen und der Atemfrequenzen zeigen,sind die Versuchsreihen nahezu übereinstimmend dadurch gekennzeichnet, daß der Abschnitt tiefen Schlafs (unter C_2) von O min bis zur 23./24. min dauert.Die Atemfrequenzen steigen nach den Etomidateinjektionen von Werten um 13-15 auf Höchstmittelwerte von 22-23 Atemzüge pro Minute.Nach der Tiefschlafphase pendelt sich der Mittelwert der Atemfrequenzen auf den Ausgangswert um 15 pro Minute ein. Die Pulsfrequenz erhöht sich während und nach der Tiefschlafphase leicht.Die Blutdrucke fallen systolisch wie diastolisch während der Tiefschlafphasen um maximal 15 mm Hg (Riva-Rocci).Die Nachuntersuchungen und die Leberenzymtests ergaben keine Anhaltspunkte für schädliche Nebenwirkungen dieser Narkoseart für die Leber.

Die Auswertung der EEG - Bücher der Versuchsreihen zeigte keine Hinweise auf pathologische Hirnstromkurven, insbesondere auch keine "spikes and waves", die auf die Provokation epileptiformer Anfallserscheinungen durch Etomidate hinweisen könnten.Die Dokumentation der Graphoelemente und Augenbewegungen sichert neben der klinischen Erscheinungsform den Charakter des Tiefschlafs für etwa 22 Minuten, den Durchlauf mittlerer und leichter Schlafphasen.Während die Dauer des Tiefschlafs für alle drei Versuchsreihen mit 22 bis 23 Minuten annähernd gleichlang bestimmt wurde,ermittelte sich für die Reihe der Etomidate - Narkosen ohne Prämedikation die Durchlaufszeit mittlerer und leichter Schlaftiefen von der 22. bis zur 33. Minute, bei der Reihe mit der Prämedikation Thalamonal® von der 22. bis zur 36. Minute und bei der Reihe mit der Prämedikation Valium® von der 23. bis zur 38.Minute.Eine Zeit der Schläfrigkeit schließt sich dann bis zur 120. Minute in allen Reihen an. Dabei fällt auf, daß sowohl klinisch wie aus der Dokumentation der EEG's die probanden nach der Prämedikation mit Valium®etwas schläfriger und träger als bei den beiden anderen Versuchsreihen sind.

Latenzzeiten und Wirkungsmaxima von Etomidate entsprechen auch bei der wiederholten Injektion in diesen Versuchsreihen weitestgehend den Ergebnissen vorhergegangener Arbeiten (27, 28,29,30,31,25).Das Wirkungsende wird durch beide Prämedikationen von der 36. auf die 47. Minute hinaus verlängert.(Tab.2)

In einem Fall, bei der Versuchsperson 2,war ohne Prämedikation eine einmalige Atemdepression von 40 sec zu beobachten, sonst traten bei den Narkosen nur mit Etomidate insgesamt 12 Atemdepressionen unter 10 sec bei 5 Probanden auf,bei Thalamonal® 3 Atemdepressionen unter 10 sec bei 2 Versuchspersonen, bei Valium überhaupt keine. (Tabelle 4)

Bei allen Versuchen wurde kein Fall von auftretender Arrhythmie festgestellt.

Die aus der Tabelle 4 hervorgehenden subjektiven Empfindungen nach dem Versuch stellen allen Narkosen ein gutes Zeugnis aus, das beste jedoch wohl den Narkosen ohne Prämedikation, bei denen danach weder Schwindel,Agitiertheit, Platzangst noch Schläfrigkeit, subjektive Fahruntauglichkeit empfunden wurde.

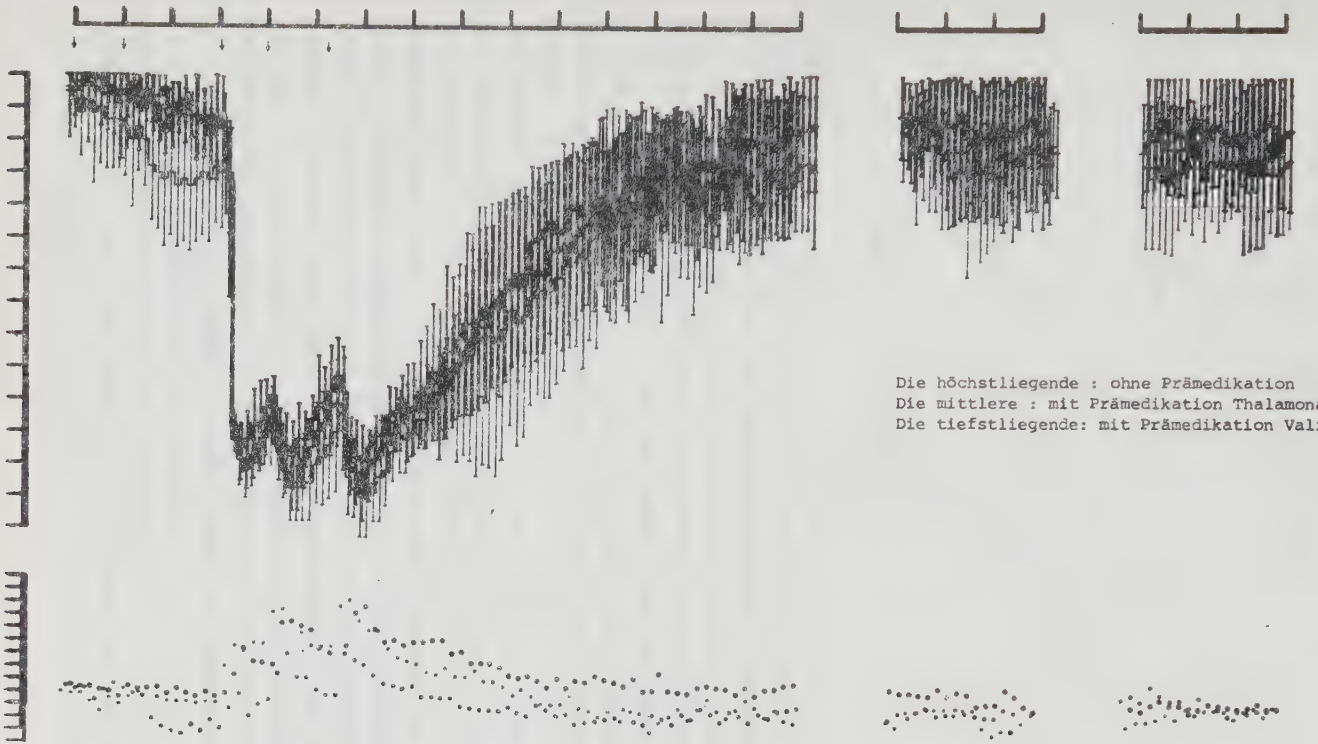
Die erste Aufgabe, die sich die Versuchsreihen gestellt hatten, der Nachweis einer etwa halbstündigen Narkose neuen Typs für kleinere chirurgische oder otorhinologische Eingriffe ohne neurologische oder Herz und Kreislauf negativ beeinflussende Nebenwirkungen, konnte durch die Versuchsreihen gelöst werden. Allerdings muß angemerkt werden, daß es bei der Prämedikation mit Thalamonal® nach dem Versuch zweimal zu Erscheinungen wie Agitiertheit, Claustrophobie und Agoraphobie kam, die es auch nach Gabe von Akineton nicht empfehlenswert erscheinen lassen, einen Patienten nach einem kleineren chirurgischen Eingriff allein oder gar mit dem eigenen Wagen nach Hause zu entlassen. Daß diese Nebenwirkungen nur kurzfristig sind und nach Jahren keine auf die Narkosen zurückzuführende Nebenwirkungen auftraten, darf als frühere Erfahrungen bestätigendes, positives Ergebnis gewertet werden. Nicht zufriedenstellend gelöst wurde die zweite Frage, die durch diese Versuchsreihen beantwortet werden sollte: ob es die Prämedikationen mit Thalamonal® und Valium® ermöglichen, den bei operativen Eingriffen unerwünschten Nebenwirkungen des Etomidate,den sehr häufig eintretenden Myocloni entgegenzutreten.Treten diese Myocloni bei den Etomidate-Narkosen in etwa 80% der Fälle auf, wenn nicht prämediziert wird, so wurden sie bei der Prämedikation mit Thalamonal® immerhin noch in etwa 30% der Fälle registriert, bei der Prämedikation mit Valium® sogar in 60% der Versuche.Da die Mycloni vor allem im Berich der vorderen Halsmuskulatur, der mm. pectorales und deltoides und ander Armmuskulatur beobachtet wurden, lassen sich Etomidate - Narkosen mit den genannten Prämedikationen nicht für jeden operativen, kleineren Eingriff uneingeschränkt empfehlen.Sie bleiben jedoch aufgrund der minimalen Einflüsse auf Herz, Kreislauf und Leber während und nach der Narkose eine wichtige Alternative bei Patienten mit einer Vorschädigung von Herz,Kreislauf oder Leber gegenüber anderen Narkosemitteln.

V. Zusammenfassung

1. Mit Etomidate wurden insgesamt 21 Narkosen an gesunden, männlichen, 22 bis 30 Jahre alten Probanden durchgeführt. In Form einer Doppelblindstudie wurde die Wirkung von Etomidate - bei Ausdehnung der Tiefschlafdauer auf ca. 23 Minuten durch 2 Nachinjektionen, also 3 mal 0,30 mg / kg Körpergewicht Etomidate pro Narkose - auf Schlafverhalten, neurologischen Status und subjektive Empfindungen durch EEG, Atem- und Pulsfrequenzmessung, neurologische Statuserhebung und Befragung durch Fragebogen untersucht. Studie I lief ohne Prämedikation, Studie II hatte Thalamonal®, Studie III Valium® als Prämedikation. Die drei Studien waren Teil einer größeren klinisch-pharmakologischen Prüfung des intravenös injizierbaren Hypnotikums Etomidate, das sich durch schnelle und kurze Wirkung auszeichnet.
2. In den EEG's finden sich alle Anzeichen eines tiefen Schlafs mit sehr großen, etwas unregelmäßigen Delta-Wellen (unter 4 / sec), ohne rasche und langsame Augenbewegungen, mit Sigma-Spindeln (verstärkt zwischen der 10. und 24. Minute, dem Zeitraum des 2. und 3. Wirkungsmaximums der Etomidatenachinjektionen) in der Versuchszeit 0 bis 22./23. Minute. Pathologische Hirnstrombilder, z.B. "spikes und waves" wurden in allen Versuchen nicht gesehen. Die Aufwachphasen betragen bei der Studie I im Schnitt 11 min, bei der Studie II 13 min, bei der Studie III 15 min.
3. Während aller Versuche kommt es nur zu sehr geringen Alterationen des Blutdrucks, - Abfall von max. 15 mm Hg systolisch und diastolisch -, und der Pulse ,- höchster Anstieg von 64 auf 90. Es treten keine Kreislaufkomplikationen, keine Arrhythmien auf.
4. In Studie I finden wir einmal ein Atemdepression von 40 sec, sonst im ganzen 12 Atemdepressionen unter 1o sec bei fünf von acht Probanden.
   In Studie II wurden 3 Atemdepressionen unter 10 sec insgesamt bei zwei von acht Versuchspersonen beobachtet.
   In Studie III wurde keine Atemdepression verzeichnet.

5. In allen drei Studien treten Myocloni im Berich der Halsmuskulatur, der mm. pectorales und deltiodei und der Armmuskulatur auf. In Studie I zu etwa 80%, in Studie II zu etwa 30% und in Studie III zu etwa 60%.
6. Die neurologischen Status sind in allen Versuchsreihen vor und nach der Narkose ohne pathologische Befunde. In zwei Fällen trat bei Studie II nach den Narkosen Agoraphobie, Claustrophobie sowie Agitiertheit über diese zwei Fälle hinaus in einem dritten Fall ein. Vier Probanden emfanden innerhalb dieser Studie nach dem Versuch Schwindel. Innerhalb der Studie III fühlten sich die Probanden allgemein matter als nach den anderen Versuchen.
7. Die Versuche wurden insgesamt nicht als unangenehm empfunden, als subjektiv am angenehmsten wurde die Versuchsreihe ohne Prämedikation bezeichnet.
8. Die Studien zeigen untereinander nur ganz wenige, in der Signifikanz an unterer Schwelle liegende Unterschiede bezüglich Schlaftiefe und Aufwachen. Wegen ihres geringen Einflußes auf Herz, Kreislauf und Atmung können also Narkosen mit Etomidate bei zweimaliger Nachinjektion bis zu 23 Minuten angewandt werden, wobei die Prämedikation mit Thalamonal® und Valium ® den Charakter der Betäubung nicht wesentlich ändert.

MITTELWERTE DER DREI VERSUCHSREIHEN AUFEINANDERGELEGT



Die höchstliegende : ohne Prämedikation
Die mittlere : mit Prämedikation Thalamonal
Die tiefstliegende: mit Prämedikation Valium

TABELLEN

Tabelle 1 : Vigilanzen aller Narkosen mit Mittelwerten, Standardabweichungen und Signifikanzen

Tabelle 2 : Vergleichsstudie von Latenzzeit, Beginn des Wirkungsmaximums, Ende des Wirkungsmaximums und Wirkungsende der Etomidate-Narkosen bei verschiedenen Prämedikationen

Tabelle 3 : Augenbewegungen und EEG - Graphoelemente

Tabelle 4 : Klinischer Vergleich von Narkosen mit Etomidate bei verschiedenen Prämedikationen

Vigilanzen der Narkosen mit Etomidate
bei "Prämedikation" mit NaCl physiol.

Zeit	Versuchspersonen								Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanzen: NaCl zu Thalamonal	NaCl zu Valium	Thalamonal zu Valium
	1	2	3	4	5	6	7	8					
-16	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	0,000	0,0000	-1,0000	-0,4780	-0,6694
	o	1	o	1	o	o	o	o	0,250	0,4629	-0,7977	-0,5590	-0,6694
	o	1	o	1	o	o	o	o	0,250	0,4629	-0,4041	-0,9120	-1,4692
-14	o	o	o	o	o	o	o	o	0,000	0,0000	-0,3750	-1,4560	-1,0080
	o	o	o	o	o	o	o	1	0,125	0,3536	-0,5587	-1,9780	-0,7271
	o	o	o	o	o	1	o	o	0,125	0,3536	-0,6009	-1,8910	-1,0912
-12	1	o	1	o	o	1	o	o	0,375	0,5176	-0,0150	-1,9450	-1,2626
	o	o	1	1	o	1	o	1	0,500	0,5345	-0,5213	-1,9790	-0,6501
	o	o	1	1	o	1	o	1	0,500	0,5345	-0,2915	-1,8160	-0,7691
-10	1	o	o	1	o	1	o	2	0,625	0,7440	-0,6342	-2,3064	-1,4169
	o	o	o	o	o	1	o	1	0,250	0,4629	-0,3748	-1,8792	-0,7968
	1	o	1	o	1	1	o	1	0,625	0,5176	-0,3542	-2,7716	-2,3218
- 8	1	o	o	o	1	1	o	1	0,500	0,5345	-0,3213	-2,8375	-3,1538
	1	o	o	1	2	1	o	2	0,875	0,8345	-0,7542	-3,9663	-3,4681
	1	o	1	o	1	o	o	1	1,500	0,5345	-0,7542	-3,9663	-3,4681
- 6	1	o	o	1	1	1	o	2	1,750	0,7071	+0,4014	-3,3427	-4,2530
	2	1	1	o	2	1	o	Bo	1,250	1,0351	-0,6105	-2,3117	-3,1099
	1	o	1	1	2	1	o	A2	1,000	0,7559	+0,4178	-3,2042	-3,2715
- 4	o	o	2	o	1	1	1	1	0,750	0,7071	+1,2936	-3,3723	-2,7220
	1	1	2	1	2	1	o	2	1,250	0,7071	0,0000	-2,9000	-2,8929
	o	2	2	o	Bo	o	o	Bo	1,250	1,3887	0,0000	-2,1400	-2,3016
- 2	1	1	2	1	Bo	o	1	Bo	1,500	1,0691	+0,2512	-1,7865	-2,0216
	1	2	Bo	2	A2	1	1	Bo	1,875	0,8345	+1,4524	-1,7430	-2,5180
	o	2	A1	o	A2	1	o	B1	1,250	1,3887	-0,5010	-1,7770	-1,2343
0	A2	Ao	A2	A1	Bo	A1	A1	Bo	1,625	1,0607	+0,5571	-1,7941	-1,8746
	B1	A2	B1	A1	Bo	A2	B1	Co	3,250	1,5811	-0,9428	+0,2773	+0,9761
	D2	D2	D1	D2	D2	D2	D2	D2	10,875	0,3536	-1,4132	+0,3371	+1,4626
2	D2	Eo	D2	Eo	Eo	Eo	D1	Eo	11,500	0,7559	-1,0708	-0,6693	+0,1832
	D2	D2	D2	D2	Eo	D2	D1	Eo	11,250	0,8864	-2,2633	-1,9184	+0,1832
	D1	D2	D1	D2	D2	Eo	Do	Eo	10,750	1,0351	-2,2568	-2,3594	+0,6209
4	D1	D2	C2	D2	D2	Eo	Do	D2	10,750	1,3025	-2,1134	-1,6492	+0,2552
	Do	D1	Do	D2	D2	D2	D1	D2	10,250	0,8864	-1,8212	-1,9184	-0,4463
	Do	Do	D1	D1	D1	D1	D1	D2	9,875	0,6409	-1,5707	-2,4961	-0,9199
6	D1	D2	D2	D2	D2	D2	Do	D2	10,750	0,4629	-2,4124	-2,3009	+0,4922
	D2	E1	D2	E1	D2	Eo	D1	D2	11,500	1,0691	-1,6552	-1,2392	+0,1159
	Eo	E1	Eo	E1	D2	Eo	D1	D2	11,750	1,0351	-2,2568	-1,3878	+0,2559
8	D2	Eo	D2	E1	D2	Eo	Do	D2	11,250	1,1649	-3,1139	-2,0430	+0,2959
	D2	D2	D2	Eo	D2	Eo	D2	D2	11,250	0,8864	-1,4524	-2,3962	-1,3290
	D2	D2	D1	D2	D2	D2	Do	D2	10,625	0,7440	-2,0843	-3,4180	-1,5641
10	D1	D2	Do	Eo	D2	D2	C1	D2	10,250	1,5811	-1,1579	-2,0991	-1,6798
	D1	D1	Do	D2	C2	D2	D2	D2	10,125	1,1260	-1,1559	-2,3092	-1,5131
	D1	Do	Do	D2	C1	D2	D2	D1	9,750	1,3887	-0,6949	-1,9093	-1,2948
12	D1	C2	Do	D1	C1	D1	D1	D1	9,250	1,1649	-1,3844	-2,0559	-0,9820
	D1	Do	Do	D2	C2	D1	D1	D2	9,750	1,0351	-0,6514	-1,2766	-0,1688
	Eo	Eo	D1	D2	D2	D2	D2	Eo	11,250	0,7071	-2,2633	-2,2770	-0,5041
14	E1	E1	D2	E1	Eo	D1	D2	Do	11,750	1,1649	-0,9076	-1,7344	-0,9972
	E1	E1	Eo	E1	Eo	D1	D2	D2	11,875	1,1260	-2,3466	-1,6649	0,0000
	Eo	Eo	Eo	D2	Eo	D2	D2	D2	11,500	0,5345	-1,5707	-1,7036	-1,4190
16	D2	D2	D2	Eo	Eo	D1	D2	D2	11,125	0,6409	-1,7908	-3,0730	-1,2139
	D2	D2	D1	Eo	Eo	D2	D2	D2	11,125	0,6409	-0,9424	-2,3310	-1,4413
	D1	D1	Do	Eo	D2	D1	D2	D2	10,500	0,9258	-1,9005	-3,3490	-1,4692
18	D1	D1	Do	D2	D1	D2	D2	D2	10,375	0,7440	-1,9302	-2,6060	-1,5317
	D1	Do	Do	D2	D1	D1	D2	D1	10,000	0,7559	-1,8212	-1,8010	-0,4294
	D1	D1	Do	D2	D1	D2	D2	D1	10,250	0,7071	-0,2125	-1,9200	-1,0554
20	D2	Do	Do	D2	D1	D2	D2	D1	10,250	0,8864	0,0000	-1,5800	-1,1084
	D2	Do	D1	D2	D1	Eo	D1	D1	10,375	0,9196	+0,9664	-0,3860	-1,0870
	D1	C2	D2	D2	D1	D2	Do	D1	9,875	0,9910	+0,3269	-1,2860	-1,0520
22	D2	Do	D2	D2	D1	D2	Do	D1	10,250	0,8864	+1,3959	-0,8330	-0,6767
	D1	C2	D1	D2	D1	D2	C2	D1	9,750	1,1649	+0,2659	-0,8984	-0,2454
	D1	C2	D1	D2	D1	D2	C1	Do	9,500	1,4142	+0,9354	-0,3270	-0,7909
24	D1	C1	D1	D1	D1	D1	Co	Do	9,000	1,6036	+0,5000	-0,2040	-0,5676
	Do	C2	D1	D2	Dc	D1	Co	C2	8,875	1,5526	+0,7517	-0,8070	-0,6158
	D1	C2	Do	D1	Do	D1	B2	C1	8,500	1,7728	+0,7420	-0,2350	-0,5942
26	Do	C1	C2	D2	Do	D1	B1	C1	8,125	2,1671	+0,3972	-0,3170	-0,3685
	Do	C1	C1	D1	Do	D1	B1	Co	7,750	2,1213	+0,2000	-0,2640	-0,5120
	Do	C1	Co	D1	D1	D1	B1	Co	7,750	2,3145	+0,5153	-0,1170	-0,5120
28	Do	Co	Co	D1	Do	Do	Bo	B2	7,125	2,4749	0,0000	-0,4850	-0,5828
	C2	C1	B2	D1	C2	D1	A1	Co	6,875	2,9490	-0,1754	-0,6740	-0,5828
	C1	C1	C1	Do	C2	Do	A1	B2	6,625	2,6152	0,0000	-0,6470	-0,6489
30	C2	Co	C1	Do	C2	C1	A1	B2	6,375	2,5036	+0,0947	-0,4910	-0,6489
	C1	C2	Co	Do	C1	C1	A1	B1	6,125	2,5319	-0,2689	-0,8470	-0,5631
	C1	C2	Co	Do	D1	Co	A1	B2	6,125	2,4165	0,0000	-0,7610	-0,7204
	A1	Co	A1	A1	A1	A1	A1	B1	2,000	1,9273	-3,0000 !	+1,0440	-0,9824
56	A1	Co	A1	A1	A1	A1	A1	B1	2,000	1,9273	-2,1431	+0,8000	-0,9912
	Ao	A1	Ao	A1	A1	Ao	B1	Bo	1,250	1,4881	-2,3333 !	+0,5000	-0,9576
82	Ao	Bo	A1	A1	A2	Ao	B1	Bo	1,875	1,6421	-1,1067	+0,6000	-0,4783

Zeit	Versuchspersonen								Mittel-wert	Standard-abweichung
	1	2	3	4	5	6	7	8		
-16	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	B1	0,500	1,4142
	Ao	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	A1	A2	0,500	0,7559
	Ao	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	Ao	A2	0,375	0,7440
-14	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	Ao	A2	0,250	0,7071
	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	Ao	Ao	A2	0,375	0,7440
	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	Ao	A1	A2	0,500	0,7559
-12	Ao	Ao	A1	A1	Ao	Ao	Ao	Bo	0,625	1,0607
	Ao	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	Ao	Bo	0,500	1,0691
	Ao	Ao	A1	A1	Ao	Ao	A1	B1	0,875	1,3562
-10	Ao	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	A1	B2	0,875	1,7269
	Ao	Ao	Ao	A1	Ao	Ao	Ao	B1	0,625	1,4079
	Ao	Ao	A1	A1	Ao	A1	A1	B1	1,000	1,3093
- 8	Ao	Ao	A2	A1	Ao	A1	Ao	A1	0,625	0,7440
	Ao	Ao	A1	A1	Ao	A1	A1	A2	0,750	0,7071
	Ao	Ao	A1	A1	Ao	A1	Ao	A2	0,625	0,7440
- 6	Ao	Ao	Ao	A1	A1	Ao	Ao	A1	0,375	0,5176
	Ao	A1	A1	A1	A1	A1	A1	A2	1,000	0,5345
	Ao	A1	Ao	A1	A1	A1	A1	A2	0,875	0,6409
- 4	Ao	Ao	A2	A1	A1	A2	A1	A2	1,125	0,8345
	Ao	A1	A2	A1	A1	A2	A2	A1	1,250	0,7071
	Ao	A1	Bo	A1	Ao	Bo	A1	A1	1,250	1,1649
- 2	Ao	A1	Bo	A1	A1	A2	A2	A1	1,375	0,9161
	Ao	A1	Bo	A1	A1	A2	A1	A1	1,250	0,8864
	Ao	A2	B1	Ao	Ao	Bo	Bo	A1	1,625	1,5980
0	Ao	Ao	Bo	Ao	Ao	A2	A1	B1	1,250	1,5811
	B1	Ao	B1	C1	A2	B1	B2	C2	4,250	2,5495
	D2	D2	D2	D2	D2	D2	D2	Eo	11,125	0,3536
2	Eo	Eo	Eo	Eo	Eo	D2	D2	E1	11,875	0,6409
	Eo	E1	Eo	Eo	Eo	D2	Eo	E1	12,125	0,6409
	Eo	Eo	D2	D2	Eo	Eo	D2	E1	11,750	0,7071
4	D2	D2	D2	D2	Eo	Eo	D2	D1	11,500	0,7559
	D1	D1	D2	D2	D2	Eo	D2	Eo	11,000	0,7559
	D1	Do	D1	D2	D2	D2	D1	Eo	10,500	0,9258
6	D2	E1	D2	Eo	D2	D2	D2	E1	11,625	0,9161
	Eo	D2	Eo	E1	Eo	Eo	E1	E1	12,250	0,7071
	Eo	E1	Eo	E1	E1	Eo	E1	E2	12,750	0,7071
8	Eo	E1	Eo	E1	E1	Eo	E1	E2	12,750	0,7071
	D2	D2	Eo	Eo	E1	D2	Eo	E1	11,875	0,8345
	D2	D1	Eo	D2	E1	Eo	D2	Eo	11,500	0,9258
10	D2	D1	D2	D2	E1	D2	D1	D2	11,000	0,9258
	D1	Do	D2	D2	Eo	D2	D1	Eo	10,750	1,0351
	D1	C1	Eo	D1	D2	D2	D1	D2	10,250	1,4881
12	D1	C1	D2	D1	D2	D2	D1	D2	10,125	1,3562
	D1	Co	Eo	D1	D1	D2	D2	Eo	10,250	1,0086
	D2	D2	Eo	E1	E1	Eo	Eo	E1	12,125	0,8345
14	D2	D2	Eo	Eo	E2	Eo	E1	E1	12,250	1,0351
	E1	E1	Eo	Eo	E2	E1	E1	E2	13,000	0,7559
	D2	D2	Eo	D2	E1	E1	E1	E1	12,125	0,9910
16	D2	D2	D2	D2	E1	Eo	E1	E1	11,875	0,9910
	D2	D1	D2	D2	Eo	Eo	Eo	E1	11,500	0,9258
	D2	D1	D2	D2	Eo	D2	Eo	E1	11,375	0,9161
18	D2	D1	D2	D2	D2	D2	D2	Eo	11,000	0,5345
	D2	Do	D2	D1	D2	D2	D2	Eo	10,750	0,8864
	D1	C1	D2	D1	D2	D2	D2	Eo	10,375	1,5060
20	D1	C1	D2	D1	D2	D2	D2	D2	10,250	1,3887
	D1	Co	D1	D1	D1	D1	D1	D2	9,750	1,5811
	D1	B2	D1	D1	D1	D1	D2	D2	9,625	1,9226
22	Do	B1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	9,125	2,1002
	Do	B1	B2	D2	D2	D2	D1	D2	9,500	2,3905
	C2	Bo	C1	D1	C2	D2	D1	D2	8,500	2,6726
24	C1	B1	C1	D1	Do	D2	D1	D1	8,500	2,3299
	C2	B1	Co	D1	C1	D2	Do	D1	8,125	2,3566
	C1	Bo	B2	D1	Co	D2	Do	D1	7,625	2,8253
26	C1	B1	B1	Do	Co	Do	Do	D2	7,625	2,8253
	C1	B1	Bo	Do	C1	D2	Do	D1	7,500	2,8284
	Co	B1	B1	Do	Co	D2	C2	Do	7,125	2,5219
28	Co	B1	B1	Do	Co	D2	C2	Do	7,125	2,5319
	B2	B1	B1	Do	Co	D2	C2	D1	7,125	2,7484
	B1	B1	B1	C2	B2	D2	C1	D1	6,625	2,8243
30	B1	B1	B1	C2	B1	D2	Co	Do	6,250	2,7646
	B1	B1	B1	Do	B1	D2	Co	D1	6,500	3,0237
	B1	B1	B1	Do	B1	D2	B2	C2	6,125	2,7999
	B1	Bo	B1	B1	A1	Co	B2	B1	4,250	0,8864
56	B1	B2	B1	Bo	A1	Co	B2	Bo	3,875	1,5526
	A1	Bo	B1	A1	A1	B2	B1	Bo	2,750	1,5181
82	A2	A2	B1	A1	A1	B2	B1	Bo	2,875	1,3562

Zeit	Versuchspersonen					Mittel-wert	Standard-abweichung
	1	2	3	4	5		
-16	A1	Ao	A1	Ao	Ao	0,4	0,5477
	A1	Ao	A1	Ao	A2	0,8	0,8367
	A1	Ao	A2	Ao	Bo	1,2	1,3038
-14	Ao	Ao	A1	Ao	Bo	0,8	1,3038
	Ao	Ao	A1	Ao	B2	1,2	2,1679
	Ao	Ao	A1	Ao	B1	1,0	1,7321
-12	A1	Ao	A1	A1	B1	1,4	1,5166
	A1	Ao	A1	A1	B1	1,4	1,5166
	A1	Ao	A1	A1	B1	1,4	1,5166
-10	A1	Ao	A2	A1	B1	1,6	1,5166
	Bo	Ao	A2	Ao	B2	2,0	2,1213
	Bo	A1	A1	Ao	Bo	1,6	1,3415
- 8	A2	Ao	A2	A2	B1	2,0	1,4142
	B1	Ao	Bo	Bo	B1	2,8	1,6432
	B1	Ao	B1	Bo	B1	2,0	1,7321
- 6	B1	Ao	B2	Bo	B1	3,2	1,9235
	B1	Ao	B1	Bo	B1	3,0	1,7321
	A2	Ao	B2	Bo	B1	3,4	2,0736
- 4	B2	Ao	B1	Bo	B1	3,2	1,9235
	B1	Ao	B2	B1	B1	3,2	1,9494
	B2	Ao	B1	Bo	B1	3,2	1,9235
- 2	B2	Ao	B1	A2	B1	3,0	2,0000
	B1	Ao	B1	Bo	B2	3,2	1,9235
	B1	Ao	B1	A2	B1	2,8	1,8889
0	B1	Ao	B1	Bo	B1	3,0	1,7321
	B1	A1	Bo	A2	B2	3,0	1,5811
	D2	D1	D2	D2	D2	10,8	0,4472
2	Eo	D2	D2	Eo	D1	11,8	0,8367
	Eo	D2	Eo	E1	E1	12,2	0,8367
	Eo	D2	Eo	E1	Eo	12,0	0,7071
4	Eo	D2	D2	D2	Eo	11,4	0,5477
	Eo	Do	D2	D2	Eo	11,2	0,8367
	Eo	D1	D1	D2	Eo	11,0	1,0000
6	Eo	D2	D2	D2	Eo	11,4	0,5477
	E1	D2	Eo	Eo	E1	12,2	0,8367
	E2	D2	Eo	E1	E1	12,6	1,1402
8	E1	D2	Eo	E2	E1	12,6	1,1402
	E1	D2	Eo	E2	E1	12,6	1,1402
	E1	D2	Eo	E2	E1	12,6	1,1402
10	Eo	D2	D2	E2	Eo	12,0	1,2247
	Eo	D1	D2	E2	Eo	11,8	1,5832
	Eo	D1	D1	E2	D2	11,5	1,6733
12	D2	Do	D1	E2	D2	11,0	1,8708
	D2	D1	D1	E1	D2	10,4	0,5477
	Eo	Eo	D2	E2	E1	12,4	1,1402
14	E1	Eo	Eo	E2	E1	12,8	0,8367
	E1	D2	E1	E2	E2	13,0	1,2247
	E1	D2	E1	E2	E2	13,0	1,2247
16	E1	D2	Eo	E2	E1	12,6	1,1402
	E1	D2	D2	E2	E1	12,4	1,3416
	E1	D2	D2	E1	E1	12,2	1,0954
18	E1	D2	D2	Eo	D2	11,6	0,8944
	E1	D2	D1	D2	D1	11,0	1,2247
	E1	D2	D1	D2	D2	11,2	1,0954
20	Eo	D2	D1	D2	D2	11,0	0,7071
	Eo	D1	D1	D2	D1	10,6	0,8944
	Eo	D1	D1	D2	D1	10,6	0,8944
22	D2	Do	D1	D1	Do	9,8	0,8367
	Eo	C2	D1	D1	Do	9,8	1,4832
	Eo	C1	D2	D1	Do	9,8	1,9235
24	D2	Co	D1	D1	Do	9,2	1,9235
	D2	B1	D2	D1	Do	9,0	2,9155
	D2	B1	D1	D1	Do	8,8	2,8636
26	D2	Bo	D2	Do	Do	8,6	3,2861
	D1	A1	D1	Do	D1	8,0	3,9370
	D2	A1	D1	D1	Do	8,2	4,0866
28	D1	A1	D2	C2	D1	8,0	4,0620
	D2	A1	D2	Do	Do	8,2	4,1473
	D1	A1	D2	C2	Do	7,8	3,9623
30	D1	A1	C2	C2	Do	7,6	3,5637
	D1	A1	D1	C2	Do	7,6	3,7815
	D1	A1	Do	C2	Do	7,4	3,6469
	A1	A1	A1	Co	Co	3,0	2,7386
56	A1	A1	A2	Co	B2	3,0	2,3452
	A1	Ao	A1	A2	C1	2,2	2,7749
82	A1	Ao	A2	Bo	B2	2,2	1,9235

VERGLEICHSSTUDIE
von LATENZZEIT (LZ), BEGINN des WIRKUNGSMAXIMUMS (BWM), ENDE des WIRKUNGSMAXIMUMS (EWM), und WIRKUNGSENDE (WE) bei ETOMIDATE - Narkose : i.v. 0,30 mg pro kg Körpergewicht dreimal, in den Versuchsminuten 0,5 und 12. In drei Versuchtypen wird einmal ohne Prämedikation, einmal mit der Prämedikation THALAMONAL, i.v. 1 ml pro 100 kg Körpergewicht 10 Minuten vor der ersten Etomidateinjektion und
einmal mit der Prämedikation Valium® i.v 1 mg pro 10 kg Körpergewicht 10 Minuten vor der ersten Etomidateinjektion narkotisiert.

Versuchsperson:	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel-wert
Versuche mit "Prämedikation" (NaCl phys.)									
1. Injekt. Etomidate (0')									
LZ	36"	34"	34"	32"	33"	35"	32"	33"	33,6"
BWM	40"	44"	58"	48"	46"	50"	42"	38"	45,8"
EWM	4'40"	4'20"	4'40"	4'40"	5'00"	5'00"+	2'40"	5'00"+	4'30,0"
2. Injekt. Etomidate (5')									
LZ	20"	28"	20"	28"	20"	20"	18"	×	22,0"
BWM	26"	20"	38"	54"	36"	40"	40"	×	37,7"
EWM	12'00"	10'20"	9'30"	11'40"	12'00"	12'00"+	9'40"	12'00"+	11'09,0"
3. Injekt. Etomidate (12')									
LZ	26"	15"	28"	24"	30"	26"	20"	20"	23,6"
BWM	40"	32"	50"	40"	46"	36"	40"	40"	40,5"
EWM	25'40"	22'00"	26'00"	24'00"	20'00"	28'00"	28'00"	24'00"	24'42,5"
WE	36'00"	40'00"	50'00"	31'00"	28'00"	38'00"	35'00"	32'00"	36'15,0"
Versuche mit Prämedikation THALAMONAL ®									
1. Injekt. Etomidate (0')									
LZ	29"	45"	28"	24"	34"	28"	24"	22"	29,3"
BWM	40"	50"	38"	34"	46"	46"	36"	30"	40,0"
EWM	5'00"+	4'30"	4'40"	5'00"+	5'00"+	4'40"	4'40"	5'00"+	4'49,0"
2. Injekt. Etomidate (5')									
LZ	20"	22"	20"	24"	32"	24"	18"	20"	22,5"
BWM	40"	42"	40"	30"	40"	40"	40"	40"	39,0"
EWM	11'20"	9'00"	12'00"+	12'00"+	12'00"+	12'00"+	12'00"	12'00"+	11'33,0"
3. Injekt. Etomidate (12')									
LZ	25"	36"	22"	30"	32"	18"	24"	30"	27,1"
BWM	45"	60"	30"	44"	40"	50"	44"	42"	44,4"
EWM	22'00"	17'00"	22'00"	28'00"	21'00"	39'00"	24'40"	27'00"	25'05,0"
WE	38'00"	60'00"	33'00"	48'00"	34'00"	60'00"+	56'00"	46'00"	46'52,5"
Versuche mit Prämedikation Valium ®									
1. Injekt. Etomidate (0')									
LZ			36"	36"	36"	32"	32"		34,4"
BWM			46"	52"	44"	60"	48"		50,0"
EWM			5'00"+	4'20"	5'00"+	5'00"+	5'00"+		4'52,0"
2. Injekt. Etomidate (5')									
LZ			20"	20"	32"	22"	23"		23,4"
BWM			40"	36"	34"	46"	44"		40,0"
EWM			12'00"+	11'00"	12'00"+	12'00"+	12'00"+		11'48,0"
3. Injekt. Etomidate (12')									
LZ			20"	30"	30"	28"	24"		26,4"
BWM			24"	40"	40"	40"	35"		35,8"
EWM			30'00"	21'00"	30'00"	27'00"	34'00"		28'24,0"
WE			53'00"	26'00"	38'00"	60'00"+	60'00"		47'24,0"

× heftige Myocloni ließen keine EEG-Auswertungen zu

TABELLE DER AUGENBEWEGUNGEN UND EEG - GRAPHOELEMENTE

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit rascher und langsamer Augenbewegungen bei den einzelnen Versuchspersonen. Aus der Übersicht sind die Index-Werte für Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigmaspindeln, Rho- (Lamboid) und Thetawellen sowie Deltagruppen.

	RAB	LAB	Vertex	K-Komplex	Sigma	Rho	Theta	Delta
Etomidate mit "Prämedikation" NaCl (phys.)								
VP 1	588 (0)	404 (7)	0	0	453 (325)	0	125 (0)	0
VP 2	226 (0)	188 (8)	6 (0)	54 (0)	474 (281)	18 (0)	1 (0)	0
VP 3	283 (2)	310 (0)	1 (0)	0	500 (368)	3 (0)	306 (24)	43 (11)
VP 4	544 (6)	327 (3)	0	0	434 (330)	56 (0)	254 (0)	54 (0)
VP 5	147 (0)	574 (92)	19 (0)	17 (0)	670 (318)	14 (0)	136 (25)	4 (0)
VP 6	491 (5)	455 (9)	0	9 (0)	1140 (412)	0	90 (0)	0
VP 7	425 (7)	418 (3)	1 (0)	8 (0)	572 (380)	0	309 (0)	10 (0)
VP 8	24 (0)	706 (37)	29 (0)	84 (4)	236 (143)	0	156 (0)	0
Summe	2728 (20)	3382 (159)	56 (0)	172 (4)	4479 (2517)	91 (0)	1377 (49)	111 (11)
Mittelwert	341 (2,5)	423 (19,8)	7 (0)	215(Q5)	560 (315)	11,5 (0)	172 (6)	14 (1,5)
Etomidate mit Prämedikation Thalamonal®								
VP 1	370 (0)	300 (3)	2 (0)	19 (2)	586 (361)	5 (0)	358 (0)	0
VP 2	124 (3)	132 (3)	2 (0)	58 (0)	474 (250)	2 (0)	0	0
VP 3	78 (0)	78 (0)	22 (0)	79 (2)	630 (351)	78 (1)	0	0
VP 4	215 (0)	474 (2)	0	1 (0)	559 (319)	0	248 (0)	51 (0)
VP 5	217 (0)	405 (3)	1 (0)	0	341 (315)	4 (0)	0	0
VP 6	206 (0)	208 (2)	0	70 (0)	885 (418)	60 (3)	135 (0)	0
VP 7	82 (0)	196 (4)	16 (0)	24 (0)	686 (324)	44 (0)	39 (0)	0
VP 8	47 (0)	239 (0)	13 (0)	92 (0)	379 (243)	23 (2)	154 (0)	6 (0)
Summe	1149 (3)	2032 (17)	56 (0)	343 (4)	4540 (2581)	216 (6)	934 (0)	57 (0)
Mittelwert	143 (0,5)	254 (2)	7 (0)	43(Q5)	567 (323)	27 (1)	117 (0)	7 (0)
Etomidate mit Prämedikation Valium®								
VP 4	141 (0)	581 (5)	1 (0)	32 (0)	749 (374)	1 (0)	96 (0)	3 (0)
VP 5	541 (13)	312 (36)	0	0	385 (367)	0	163 (16)	7 (0)
VP 6	117 (0)	577 (13)	0	5 (0)	776 (365)	8 (0)	0	0
VP 7	58 (0)	283 (10)	11 (0)	32 (0)	636 (360)	8 (0)	0	0
VP 8	31 (0)	257 (1)	17 (0)	124 (0)	766 (293)	4 (0)	0	0
Summe	888 (13)	2010 (55)	29 (0)	193 (0)	3312 (1752)	21 (0)	259 (16)	10 (0)
Mittelwert	177 (3)	402 (11)	6 (0)	38 (0)	662 (350)	4 (0)	52 (3)	2 (0)

KLINISCHER VERGLEICH VON NARKOSEN MIT ETOMIDATE BEI VERSCHIEDENEN PRÄMEDIKATIONEN

Versuchsreihe	Etomidate 0,30 mg/kg KG bei zweifacher Nachinjektion (5', 12') bei "Prämedikation" NaCl (phys.)									Etomidate 0,30 mg/kg KG bei zweifacher Nachinjektion (5', 12') bei Prämedikation Thalamonal ®									Etomidate 0,30 mg/kg KG bei zweifacher Nachinjektion (5', 12') bei Prämedikation Valium ®					
Versuchsperson	1	2	3	4	5	6	7	8		1	2	3	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	
Objektive Nebenwirkungen im Versuch:																								
Myocloni[1]	+++	+++	+++	0	++	+++	+++	+++	7 Vp	0	+++	0	0	0	+	0	+	3 Vp	0	+++	+++	0	++	3
Atemdepression	1	3[2]	1	0	0	4	0	4	5 Vp	2	1	0	0	0	0	0	0	2 Vp	0	0	0	0	0	0
Arrhythmie	0	0	0	0	0	0	0	0	0 Vp	0	0	0	0	0	0	0	0	0 Vp	0	0	0	0	0	0
Subjektive Empfindungen nach dem Versuch:																								
Mögliche Anworten: + = ja (+) = tendenziell ja 0 = gleich - = nein																								
Fühlen Sie sich matter als vorher?	0	-	0	0	0	-	-	0		-	+	-	+	+	+	0	0		+	(+)	+	(+)	+	
Haben Sie das Gefühl, geschlafen zu haben?	+	+	+	+	+	-	-	-		+	+	+	+	-	-	+	+		+	+	(+)	+	+	
Haben Sie ein ungutes Gefühl im Magen?	-	-	-	-	+	+	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
Können Sie klar denken?	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	(+)	+		+	+	+	(+)	+	
Empfinden Sie Rastlosigkeit?	-	-	-	-	-	-	-	-		+	(+)	++	-	-	++	-	-		-	-	-	-	-	
Empfinden Sie Schwindel?	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	+	-	+	+	+	-		-	-	-	-	-	
Fühlen Sie sich durch den Raum stark beengt?	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	++	-	-	++	-	-		-	-	-	-	-	
Halten Sie sich jetzt voll fahrtüchtig?	+	+	+	+	+	+	+	+		-	-	-	+	-	-	-	+		-	(+)	(+)	-	(+)	
Fühlen Sie sich in den Bewegungen verändert?	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	+	+	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
Würden Sie sich dieser Narkose wieder unterziehen?	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+		-	-	-	(+)	-	-	-	(+)		(+)	+	(+)	+	(+)	

[1] Myocloni: 0 = keine + = leichte, nur Sekunden dauernde Fingerbewegungen, ++ = mittelstarke Bewegungen der Extremitäten
+++ = starke Bewegungen mehrerer Muskelgruppen (besonders mm. pectorales und triceps, biceps)

[2] Atemdepression: Immer unter 10 Sekunden, nur einmal bei Vp 2 (ohne Prämedikation) 40 Sekunden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arfel, G., Laurette, G.: Occiptal sharp waves (PPM) and lamda waves in sleep, Z. EEG - EMG, 3, 126 (1972)

2. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart (1972)

3. Doenicke, A., Kugler, J.: Etomidate - Erste Klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)

4. Doenicke, A., Kugler, J. Buchner, G., Grote, B., Kalmar, L., Praetorius, B.: Zweite Klinische Prüfung über das kurzwirkende i.V. Hypnotikum Etomidate. Cahiers d'Anesthesiologie

5. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecny, H., Uhlig, G. Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine relaese after intravenous applikation of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 an Propanidid Brit. J. Anaesth. 45, 11 (1973)

6. Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezency, H. Laub, M. Schmidinger, K., Slawik, B,: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid, Anesthesist 22, 255 (1973)

7. Doenicke, A., Kugler, J., Schellenberger, A., Gürtner, Th.: The use of electro-encephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia, Brit. J. Anaesth. 38 580 (1966)

8. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Kalmar, L., Killian, I., Bezency, H.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum, Anaesthesist 22, 357 (1973)

9. Dement, W., Kleitman, N.: Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming, Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9, (1957)

10. Godefrai, E.F., Janssen, P.A.J., Van der Eycken, C.A.M., Van Heertum, A.H.M.T., Niemegeers, C.J-E.: J. Med. Chem.Pharm. Chem. 8, 220 (1965)

11. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate, R.-(+) Ethyl-1-(Alpha-methyl-benzyl) imidazole-5-carboxylate (R 16659). Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 21, 1234 (1971)

12. Kugler, J.: Electroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme (1966)

13. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: EEG und motorische Aktivität unter der Narkose, Anaesthesiolgiae internationale, V. Symp. Proceedings, Dresden 38, (1972)

14. Kugler, J.: K-Komplexe, Leserforum Z. EEG-EMG, 1, 34 (1973)

15 Kugler, J., Laub, M.: Lamboid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf Aus: The nature of sleep, Fischer (1973)

16. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Distributation of disturbancepatterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. 1, 413 (1938)

17. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. Science 81, 597 (1935)

18. Mehle, D.: Inaugural-Dissertation. Der Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf den Verlauf der Thiopental-Narkose, (München (1972)

19. Rechtschaffen, A. et al.: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjekts Public Health Service. US Government, Printing Office, Washington, D.C. (1968)

20. Roth, B: L'EEG dans la narcolepsie-cataplexie clin. Neurophysiol. 16, 170 (1964)

21. Sachs, L.: Statistische Methoden, Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1972)

22. Sadove, M.S., Becka, D., Gibbs, F.A.: Electroencephalography for anaesthesiologists and surgeons; Philadelphia - Toronto: J.B. Lippincott Co (1967)

23. Schneider, J. Thomalske, G.: Betrachtungen über den Narkosemechanismus unter besonderer Berücksichtigung des Hirnstammes. Zbl. Neurochir. 16, 185 (1956)

24. Doenicke, A., Praetorius, B., Buchner, G., Harlass, G.: Einleitung einer Halothan - NO/O_2-Anästhesie mit Probanidid oder Etomidate

25. Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemke, H., Schürl-Bulich, M.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.V. Hypnotika Etomidate, Probanidid, Methohexidal. Anaesthesist 22, 357 (1973)

26. Doenicke, A.,Drewes, C., Lemke, H.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate mit zweifacher Nachinjektion und verschiedener Prämedikation, München (1974)

27. Doenicke, A., Kugler, J., Laub, H. Boehm, G.: Hirnfunktion nach Etomidate. Kombination mit einem Analgetikum und Gegenüberstellung zu Methohexital/Halothane Anaesthesie, München (1974)

28. Doenicke, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungsberichte über ein neues i.v. Hypnotikum. Prodeedings: 6. Int. Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie,Wien, 21.- 25.5.1973

29. Doenicke, A., Kugler, J., Laub, H., Igl, W.: Ein Vergleich der EEG-Veränderungen nach i.v.Gabe von Etomidate, Probanidid und Methohexital, München (1973)

30. Doenicke, A. , Jung M., Lemke, H.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien, i.v. applizierbaren Hypnotikum, München

31. Doenicke, A., Bartsch, Ch., et al: Vergleichende Untersuchung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion nach Ro, Probanidid und Etomidate, München

32. Kettler, D., Sonntag, H. Donath, U., Regensburger, D., Schenk, H.D.:Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate. Anaesthesist 23 116 (1974)

33. Weinmann, H.M. Artefakte im Elektroenzephalogramm Z.EEG-EMG 5 (1974) 1-13

VII. Anhang

Lebenslauf

Am 27.7.1946 wurde ich in München als Sohn des Kunstmalers Wilhelm Obletter und seiner Frau Dr. Ellen, zuletzt Ministerialrätin im Bayerischen Kultsministerium, geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Neue Realgymnasium in München ein.1962 erhielt ich ein Stipendium für das staatlich anerkannte Realgymnasium Landerziehungsheim Schondorf am Ammersee. Dort legte ich 1965 das Abitur ab.
Nach einer Tätigkeit als Erzieher in der Nervenheilanstalt für Kinder und Jugendliche an der Heckscherstrasse studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab 1965 Mathematik und Physik.Nach bestandenen Leistungsprüfungen als Naturwissenschaftler erhielt ich 1967 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der gleichen Universität.1973 bestand ich in München das Staatsexamen an der Humanmedizinischen Fakultät.
1974 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Abteilung für Anästhesie der chirugischen Poliklink der Universität links der Isar, unter ihrem Leiter, Herrn Prof.Doenicke.
In dieser Zeit wurden die Versuche zu meiner Dissertation, einer Arbeit, die Narkosen mit verschiedener Prämedikation vergleicht, durchgeführt.
1974 bis März 1975 arbeitete ich als Medizinalassistent an der VI. Medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München Schwabing.Ich erhielt die Approbation am 1.April 1975
Ab 1.April 1975 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Neurochirugischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München Schwabing.1976 wurde ich Stationsarzt der allgemeinen Abteilung, dann Stationsarzt der Intensivstation.Am 8.4.1977 erkrankte ich an australia-antigen-positiver Hepatitis, welche eine Arbeitsunfähigkeit bis zum August 1978 nach sich zog.
Meine Berufsvorstellung ist Facharzt für Allgemeinmedizin.
Seit vier Jahren bin ich mit meiner Frau Angelika, zur Zeit Studienrefendarin für Kunsterziehung an einem Realgymnasium, verheiratet.

Mein besonderer Dank gilt :

Herrn Prof. Dr.med. A. Doenicke
für die Überlassung des Themas und
für seine wertvolle Unterstützung

Herrn Prof.Dr. med. J. Kugler
für die neurologische Auswertung
der Arbeit

Fräulein M. Laub
für die EEG - Auswertungen und
wertvolle Hinweise

Herrn Dr. med. J. Aranyoshi
für die Mithilfe beim experimentellen
Teil der Arbeit

Herrn Dr. med. C. Drewes,
mit dem zusammen ich diese Versuchs-
reihe durchführte,und der hierbei
das Herz-Kreislaufverhalten
untersuchte.